

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 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 nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsereignissen 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 Beeinträchtigungen 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 Stunden, bis zur ausreichenden Wundheilung, anschließend Weiterbehandlung für mindestens 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30-60 % (I.E./dl)

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 zu verabreichenden Dosis 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 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, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses 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.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinatem 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-Hemmkörpern 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-assoziiertes 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.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich NovoEight, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln, siehe Abschnitt 5.1. 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 unten aufgeführte Tabelle 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.

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit*	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich (PTPs)****	Faktor-VIII-Inhibition
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel
Herzerkrankungen	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.

**** Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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.

Wirkmechanismus

NovoEight enthält Turoctocog alfa, einen humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), 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. 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.

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)	40,1 (8,5)	36,6 (9,0)	27,0 (7,6)	26,9 (6,9)	30,3 (9,2)
Min. ; Max.	26,5 ; 57,3	24,9 ; 57,9	20,5 ; 46,9	20,0 ; 50,8	20,0 ; 57,9
Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)					
Mittelwert (SA)	44,4 (17,9)	40,0 (10,4)	28,2 (10,2)	33,8 (11,9)	34,5 (12,6)
Min. ; Max.	25,9 ; 193,8	25,5 ; 65,5	12,4 ; 76,8	9,3 ; 104,0	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.

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. 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.

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

Parameter	0 – <6 Jahre	6 – <12 Jahre	\geq 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 \leq 1%), chromogener Test

Parameter	0 – <6 Jahre	6 – <12 Jahre	\geq 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 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 ($\leq 30\text{ °C}$) 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 $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ und für 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur ($\leq 30\text{ °C}$) 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 ($\leq 30\text{ °C}$) oder für 24 Stunden bei $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ 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 ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$). 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. und 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und einem Gummistopfen aus Chlorobutyl
- 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

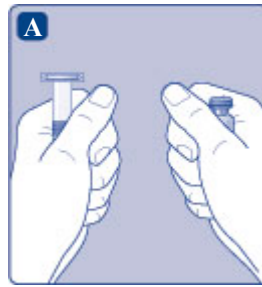
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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

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.



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.



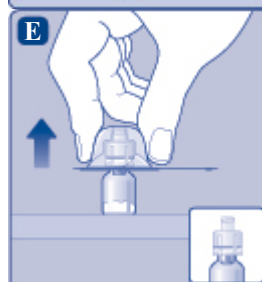
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.



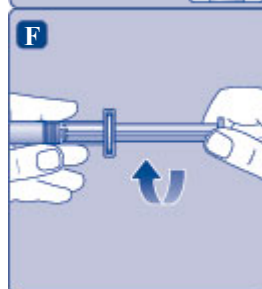
D)
Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.



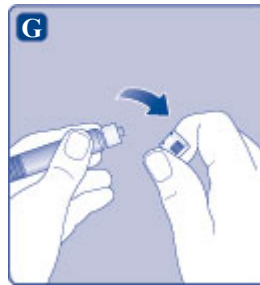
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.



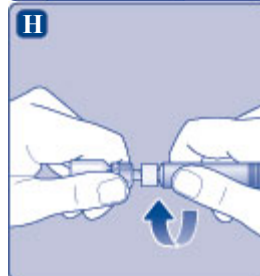
F)
Greifen Sie die Kolbenstange am breiten Ende und verbinden Sie diese sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.



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.



H)
Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist.



I)
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.



J)
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.



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

K)
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.

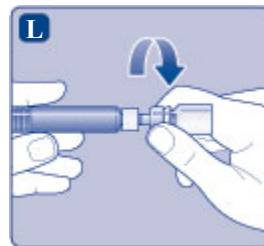
Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.

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.



L)
Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.

NovoEight kann nun injiziert werden. Suchen Sie eine geeignete Injektionsstelle und verabreichen Sie NovoEight langsam intravenös über eine Zeitdauer von 2-5 Minuten.



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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

NovoEight 250 I.E.
EU/1/13/888/001

NovoEight 500 I.E.
EU/1/13/888/002

NovoEight 1000 I.E.
EU/1/13/888/003

NovoEight 1500 I.E.
EU/1/13/888/004

NovoEight 2000 I.E.
EU/1/13/888/005

NovoEight 3000 I.E.
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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Vereinigtes Königreich

Novo Nordisk A/S
Brennum Park
DK-3400 Hillerød
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in

Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure
Lösungsmittel: Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 9 Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 250 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoEight 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure
Lösungsmittel: Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 9 Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoEight 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure
Lösungsmittel: Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 9 Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 1000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoEight 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure
Lösungsmittel: Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 9 Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 1500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoEight 1500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1500 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure
Lösungsmittel: Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 9 Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 2000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoEight 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumchlorid, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure
Lösungsmittel: Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 9 Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 3000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoEight 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für NovoEight

Natriumchlorid 9 mg/ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist NovoEight und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NovoEight beachten?
3. Wie ist NovoEight anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NovoEight aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NovoEight und wofür wird es angewendet?

NovoEight enthält den Wirkstoff Turoctocog alfa, humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Faktor VIII ist ein natürlicherweise im Blut vorkommendes Protein, das die Blutgerinnung unterstützt.

NovoEight wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Bei Patienten mit Hämophilie A fehlt Faktor VIII oder er funktioniert nicht richtig. NovoEight ersetzt diesen fehlerhaften oder fehlenden „Faktor VIII“ und unterstützt die Bildung von Blutgerinnseln an der Stelle der Blutung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NovoEight beachten?

NovoEight darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Wenden Sie NovoEight nicht an, wenn eines von beiden auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie NovoEight anwenden.

Es besteht die seltene Möglichkeit, dass bei Ihnen eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen NovoEight auftritt. Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion sind Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, allgemeiner Juckreiz, Anschwellen der Lippen und der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Atmen, Engegefühl im Brustbereich, allgemeines Unwohlsein und Benommenheit.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, beenden Sie sofort die Injektion und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie denken, dass Ihre Blutung mit der Dosis, die Sie erhalten, nicht gestillt wird, da dies verschiedene Gründe haben kann. Einige Personen, die diese Medizin anwenden, können Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln (auch bekannt als „Faktor-VIII-Hemmkörper“). Faktor-VIII-Hemmkörper machen NovoEight in der Vorbeugung oder Stillung von Blutungen weniger wirksam. Falls dies geschieht, könnten Sie eine höhere Dosis von NovoEight oder ein anderes Arzneimittel benötigen, um Ihre Blutung zu stillen. Erhöhen Sie die Gesamtdosis von NovoEight nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie zuvor mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden, insbesondere, wenn Sie Hemmkörper entwickelt haben, da ein erhöhtes Risiko bestehen kann, dass dies wieder geschieht.

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit NovoEight nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Anwendung von NovoEight zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

NovoEight enthält Natrium

Das Arzneimittel enthält nach Rekonstitution 28 mg Natrium (7 mg/ml). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist NovoEight anzuwenden?

Die Behandlung mit NovoEight wird von einem Arzt begonnen, der in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A erfahren ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis für Sie berechnen. Diese hängt von Ihrem Gewicht ab und wofür das Arzneimittel angewendet werden soll.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von NovoEight beträgt 20 bis 50 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht. Die Injektion wird alle 2 bis 3 Tage gegeben. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können häufigere oder höhere Dosen benötigt werden.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von NovoEight wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und den zu erreichenden Faktor-VIII-Spiegeln berechnet. Die Ziel-Faktor-VIII-Spiegel hängen von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

NovoEight kann bei Kindern jeden Alters angewendet werden. Bei Kindern (unter 12 Jahren) ist es möglich, dass höhere Dosen oder häufigere Injektionen benötigt werden. Kinder (über 12 Jahren) und Jugendliche können die gleiche Dosis wie Erwachsene anwenden.

Wie NovoEight verabreicht wird

NovoEight wird durch eine Injektion in eine Vene verabreicht. Für weitere Informationen siehe "Gebrauchsanweisung NovoEight".

Wenn Sie eine größere Menge von NovoEight angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von NovoEight angewendet haben, als Sie sollten, verständigen Sie sofort Ihren Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus.

Wenn Sie die Anwendung von NovoEight vergessen haben

Verständigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Dosis vergessen haben und nicht wissen, wie Sie diese ausgleichen können.

Wenn Sie die Anwendung von NovoEight abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von NovoEight abbrechen, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder gegenwärtige Blutungen hören möglicherweise nicht auf. Brechen Sie die Anwendung von NovoEight nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei Anwendung dieses Arzneimittels auftreten.

Wenn schwere, plötzliche allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auftreten (sehr selten), muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Sie müssen sofort Ihren Arzt kontaktieren, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome haben:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atmen
- Engegefühl im Brustbereich
- Anschwellen der Lippen und der Zunge
- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln oder allgemeiner Juckreiz
- Benommenheit oder Verlust des Bewusstseins
- niedriger Blutdruck (blasse und kalte Haut, schneller Herzschlag).

Bei schweren Symptomen, einschließlich Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen und rotem oder geschwellenem Gesicht oder roten und geschwellenen Händen, ist eine sofortige Notfallbehandlung notwendig.

Wenn Sie eine schwere allergische Reaktion haben, kann Ihr Arzt Ihr Arzneimittel wechseln.

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bluttests, die Veränderungen der Funktionsweise der Leber zeigen
- Reaktionen (Rötung und Juckreiz) in der Umgebung der Stelle, an der Sie das Arzneimittel injiziert haben

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Benommenheit
- Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit)
- schneller Herzschlag
- erhöhter Blutdruck
- Ausschlag
- Fieber
- Hitzegefühl
- Steifheit der Muskeln
- Schmerzen in den Muskeln
- Schmerzen in Beinen und Armen
- Schwellungen der Beine und Füße
- Gelenkerkrankung
- Prellung.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen entsprechen den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NovoEight aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und den Etiketten der Durchstechflasche und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Vor der Rekonstitution kann das NovoEight Pulver einmalig bis zu 9 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Bitte vermerken Sie das Datum, ab dem Sie NovoEight bei

Raumtemperatur lagern, auf dem Umkarton des Produktes. Nachdem NovoEight bei Raumtemperatur gelagert wurde, dürfen Sie es nicht wieder im Kühlschrank lagern.

Sobald Sie NovoEight rekonstituiert haben, sollte es sofort angewendet werden. Wenn Sie die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht sofort anwenden können, sollte sie innerhalb von 4 Stunden angewendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) aufbewahrt wurde, und innerhalb von 24 Stunden, wenn sie bei 2°C – 8°C aufbewahrt wurde. Bewahren Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche auf. Wenn es nicht sofort angewendet wird, ist es möglich, dass das Arzneimittel nicht mehr steril ist und Infektionen verursachen kann. Bewahren Sie die Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes auf.

Das Pulver in der Durchstechflasche ist weiß oder leicht gelb. Verwenden Sie das Pulver nicht, falls sich die Farbe verändert hat.

Die rekonstituierte Lösung ist klar bis leicht schillernd. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb ist oder sichtbare Teilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NovoEight enthält

- Der Wirkstoff ist: Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS)). Jede Durchstechflasche NovoEight enthält nominell 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E. Turoctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Natriumchlorid, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid und Salzsäure.
- Der Bestandteil des Lösungsmittels ist: Natriumchlorid 9 mg/ml.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung) enthält die zubereitete Injektionslösung 62,5, 125, 250, 375, 500 bzw. 750 I.E. Turoctocog alfa pro ml (basierend auf der Stärke von Turoctocog alfa, also 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E.).

Wie NovoEight aussieht und Inhalt der Packung

NovoEight ist erhältlich in Packungen zu 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E. Jede Packung NovoEight enthält eine Durchstechflasche mit weißem oder leicht gelbem Pulver, eine 4 ml Fertigspritze mit einer klaren farblosen Lösung, einer Kolbenstange und einem Durchstechflaschen-Adapter.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsanweisung NovoEight

LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NOVOEIGHT SORGFÄLTIG DIESE GEBRAUCHSANWEISUNG.

NovoEight wird als Pulver geliefert. Vor der Injektion (Anwendung) muss es mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel ist Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung. Das rekonstituierte NovoEight muss in Ihre Vene injiziert werden (intravenöse Injektion). Das Zubehör in dieser Packung wurde entwickelt, um NovoEight zu rekonstituieren und zu injizieren.

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

Wenden Sie das Zubehör nicht ohne sachgerechtes Training durch Ihren Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal an.

Waschen Sie stets Ihre Hände und vergewissern Sie sich, dass Ihre Umgebung sauber ist.

Wenn Sie Medikamente zubereiten und direkt in eine Vene injizieren, ist es wichtig **eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise anzuwenden**. Eine falsche Arbeitsweise kann Keime einbringen, die das Blut infizieren können.

Öffnen Sie das Zubehör erst, wenn Sie bereit sind, dieses anzuwenden.

Verwenden Sie das Zubehör nicht mehr, wenn es fallengelassen wurde oder wenn es beschädigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung. Das Verfalldatum ist nach „Verw. bis“ auf den Umkarton, die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze gedruckt.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn Sie vermuten, dass es verunreinigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Entsorgen Sie keine der Gegenstände, bevor Sie die rekonstituierte Lösung injiziert haben.

Das Zubehör ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Inhalt

Die Packung beinhaltet:

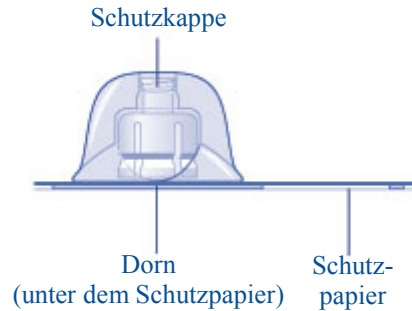
- 1 Durchstechflasche mit NovoEight Pulver
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel
- 1 Kolbenstange (liegt unter der Spritze)

Übersicht

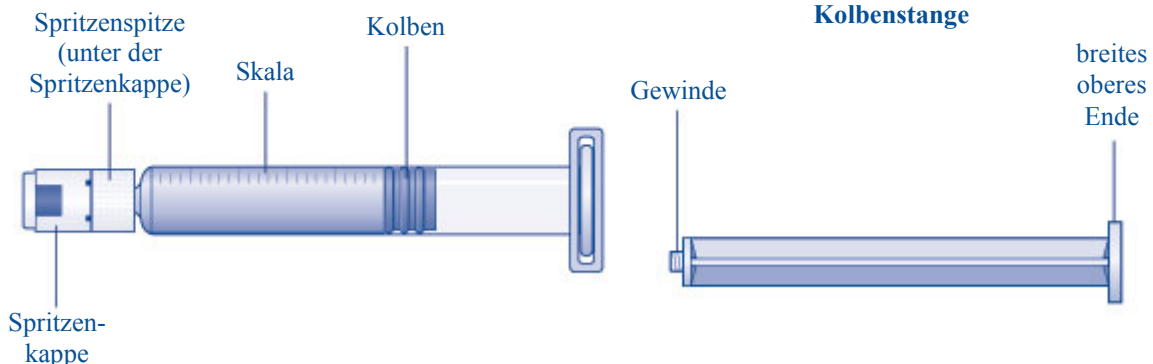
Durchstechflasche mit NovoEight Pulver



Durchstechflaschen-Adapter

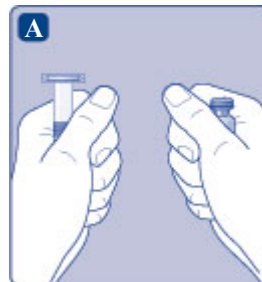





Fertigspritze mit Lösungsmittel

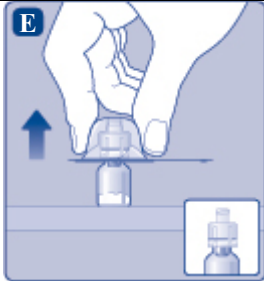
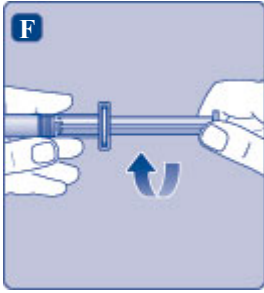
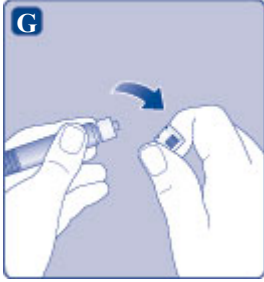
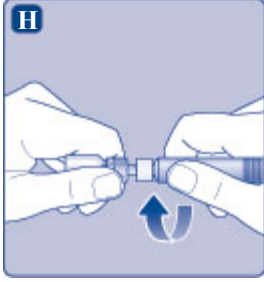


1. Bereiten Sie die Durchstechflasche und die Spritze vor

- **Entnehmen Sie die Anzahl der NovoEight Packungen, die Sie benötigen.**
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum.**
- **Überprüfen Sie den Namen, die Stärke und die Farbe** der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Produkt enthält.
- **Waschen Sie Ihre Hände** und trocknen Sie diese sorgfältig mit einem sauberen Handtuch oder an der Luft.
- 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.** Sie können dies tun, indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen wie Ihre Hände.



<ul style="list-style-type: none"> • Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 und lassen Sie ihn vor der Anwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen, um sicherzustellen, dass er so keimfrei wie möglich ist. • Berühren Sie den Gummistopfen nicht mit Ihren Fingern, da so Keime übertragen werden können. 	
<p>2. Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. <p>Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist.</p> <p>Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe. Wenn Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache und feste Oberfläche. • Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. <p>Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. <p>Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.</p> <p>Heben Sie beim Entfernen der Schutzkappe nicht den Durchstechflaschen-Adapter von der Durchstechflasche ab.</p>	
<p>3. Verbinden Sie die Kolbenstange mit der Spritze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greifen Sie die Kolbenstange am breiten oberen Ende und nehmen Sie sie aus dem Karton. Berühren Sie weder die Seiten noch das Gewinde der Kolbenstange. Wenn Sie die Seiten oder das Gewinde berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden. • Verbinden Sie die Kolbenstange sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist. 	
<ul style="list-style-type: none"> • 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. Wenn Sie die Spritzen Spitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden. <p>Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist. 	
<p>4. Rekonstituieren Sie das Pulver mit dem Lösungsmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

- **Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung.** Sie muss klar bis leicht schillernd (leicht trüb) sein. **Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie sichtbare Teilchen oder Verfärbungen bemerken.** Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.



Es wird empfohlen, NovoEight sofort nach Rekonstitution anzuwenden, da das Arzneimittel möglicherweise nicht länger steril ist und Infektionen verursachen könnte, wenn es stehengelassen wird.

Wenn Sie die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht sofort anwenden können, sollte sie innerhalb von 4 Stunden angewendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert wurde, und innerhalb von 24 Stunden, wenn sie bei 2°C – 8°C gelagert wurde. Lagern Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche.

Sie dürfen die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht einfrieren oder in der Spritze aufbewahren.

Bewahren Sie die Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes auf.

Bewahren Sie die rekonstituierte Lösung vor direktem Licht geschützt auf.



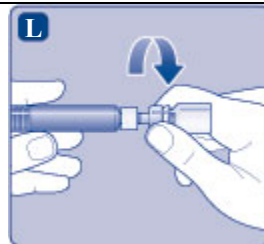
Wenn Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche erfordert, wiederholen Sie die Schritte **A** bis **J** mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptoren und Fertigspritzen, bis Ihre benötigte Dosis erreicht wird.

- **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.
- **Falls Sie nur einen Teil der gesamten Dosis 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.**

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt zu viel Luft in der Spritze ist, injizieren Sie die Luft zurück in die Durchstechflasche.
- **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.



- **Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.**
- **Berühren Sie nicht die Spritzenspitze.** Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.



5. Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung

NovoEight kann nun in Ihre Vene injiziert werden.

- Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Injizieren Sie langsam über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten.
- Mischen Sie NovoEight nicht mit anderen intravenösen Infusionen oder Medikamenten.

Injektion von NovoEight über nadellose Konnektoren für intravenöse (IV) Katheter

Vorsicht: Die Fertigspritze ist aus Glas und wurde entwickelt, um mit standardmäßigen Luer-Lock-

Verbindungen kompatibel zu sein. Einige nadellose Konnektoren mit einem internen Dorn sind mit der Fertigspritze inkompatibel. Diese Inkompatibilität könnte die Verabreichung des Arzneimittels verhindern und/oder zu einer Beschädigung des nadellosen Konnektors führen.

Injektion der Lösung über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) wie einen zentralvenösen Katheter oder einen subkutanen Portkatheter:

- Wenden Sie eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise an. Befolgen Sie die Anweisungen für den vorschriftsmäßigen Gebrauch Ihres Konnektors und Ihres ZVKs in Absprache mit Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektion in einen ZVK erfordert möglicherweise die Verwendung einer sterilen 10 ml Plastikspritze für das Aufziehen der rekonstituierten Lösung. Dies sollte direkt nach Schritt J getan werden.
- Wenn der Schlauch des ZVKs vor oder nach der Injektion von NovoEight gespült werden muss, verwenden Sie Natriumchlorid 9 mg/ml Injektionslösung.

Entsorgung

- **Entsorgen Sie nach der Injektion** jegliche ungebrauchte 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.



Zerlegen Sie das Zubehör nicht vor der Entsorgung.

Verwenden Sie das Zubehör nicht wieder.

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Behandlung der angeborenen Hämophilie stützt sich derzeit auf eine prophylaktische oder bedarfsbezogene Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Bei der FVIII-Substitutionstherapie kommen generell zwei allgemeine Klassen von Präparaten zum Einsatz: aus Plasma gewonnener FVIII (pdFVIII) und rekombinanter FVIII (rFVIII). Ein breites Spektrum verschiedener pdFVIII- und rFVIII-Präparate ist zur Anwendung in der Europäischen Union zugelassen.

Eine wesentliche Komplikation der FVIII-Therapie stellt das Auftreten von IgG-Alloantikörpern (Inhibitoren, Hemmkörpern) dar, welche die Wirkung von FVIII neutralisieren und damit zu einem Verlust der Blutungskontrolle führen. Die Behandlung von Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben, erfordert ein sorgfältiges individuelles Management, und es kann zu einer Therapieresistenz kommen.

Bei der Behandlung sowohl mit pdFVIII als auch mit rFVIII kann es zur Entwicklung von hemmenden Antikörpern (Hemmkörpern, Inhibitoren) kommen (gemessen mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests und definiert als $\geq 0,6$ BU (Bethesda-Einheiten) für „niedrigtitrige“ Inhibitoren und > 5 BU für „hochtitrige“ Inhibitoren).

Zur Entwicklung von Hemmkörpern bei Patienten mit Hämophilie A, die FVIII-Präparate erhalten, kommt es meist bei nicht vorbehandelten Patienten (*previously untreated patients*, PUP) oder minimal behandelten Patienten (*minimally treated patients*, MTP) innerhalb der ersten 50 Tage der Exposition (*days of exposure*, ED) gegenüber der Behandlung. Die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung von Hemmkörpern ist bei vorbehandelten Patienten (*previously-treated patients*, PTP) weit geringer. Die bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung von Hemmkörpern lassen sich in patienten- und behandlungsbezogene Faktoren einteilen:

- Patientenbezogene Risikofaktoren sind u. a. der Typ der F8-Genmutation, der Schweregrad der Hämophilie, die ethnische Herkunft, die familiäre Vorgeschichte in Bezug auf eine Entwicklung von Hemmkörpern und möglicherweise die HLA-DR-Konstitution (Konstitution in Bezug auf humanes Leukozytenantigen - Antigen D).
- Zu den behandlungsbezogenen Faktoren zählen die Intensität der Exposition und die Anzahl der Expositionstage (ED). Das Risiko bei einer Bedarfsbehandlung ist höher als bei einer Prophylaxe, insbesondere im Zusammenhang mit Gefahrensignalen wie einem Trauma oder chirurgischen Eingriff; zudem steigt das Risiko mit einer Erstbehandlung im frühen Lebensalter.

Weiterhin ungeklärt ist, ob sich das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zwischen unterschiedlichen Arten von FVIII-Substitutionstherapien signifikant unterscheidet. Unterschiede zwischen Präparaten in jeder FVIII-Klasse und somit Unterschiede bezüglich der Risiken zwischen einzelnen Präparaten sind biologisch plausibel. Zur pdFVIII-Klasse gehören Präparate mit oder ohne Von-Willebrand-Faktor (VWF), wobei jene mit VWF diesen in unterschiedlicher Menge enthalten. Einige experimentelle Untersuchungen legen eine Rolle des VWF beim Schutz der FVIII-Epitope vor einer Erkennung durch Antigen-präsentierende Zellen und damit einer Verminderung der Immunogenität nahe; dies bleibt jedoch im Bereich der Theorie. rFVIII enthält keinen VWF. Die Klasse der rFVIII weist jedoch eine erhebliche Heterogenität auf, etwa aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren, und das Spektrum der von den verschiedenen Herstellern im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte produzierten Präparate ist äußerst vielfältig. Die unterschiedlichen Herstellungsverfahren (u. a. die verschiedenen Zelllinien, die zur Produktion der rFVIII-Präparate verwendet werden) können theoretisch zu Unterschieden bezüglich der Immunogenität führen. Im Mai 2016 wurde eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Inzidenz von Hemmkörpern in beiden Klassen (pdFVIII- bzw. rFVIII-Präparate) im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht¹. Ziel dieser als SIPPET-Studie („*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*“) bezeichneten Untersuchung war die Beurteilung des relativen Risikos durch Hemmkörper bei mit pdFVIII bzw. mit rFVIII behandelten Patienten. Es wurde festgestellt, dass die Inzidenz aller Hemmkörper bei mit rFVIII behandelten Patienten um 87 % höher lag als bei Patienten, die mit (VWF-haltigen) pdFVIII behandelt wurden (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96).

Am 6. Juli 2016 leitete das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein Befassungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Es ersuchte den PRAC, die

¹ F. Peyvandi et al. “A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A” *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64)

möglichen Auswirkungen der Ergebnisse der SIPPET-Studie auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der relevanten FVIII-Präparate zu beurteilen und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob diese aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen und ob etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden sollen. Im Mittelpunkt des Verfahrens steht das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP). Auf die jüngste Publikation über die SIPPET-Studie hin wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, mögliche Auswirkungen der Ergebnisse dieser Studie und anderer einschlägiger Sicherheitsdaten über die Entwicklung von Hemmkörpern bei PUP auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen für ihr FVIII-Präparat zu beurteilen und dabei etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung zu prüfen.

Außerdem wurden die führenden Autoren der SIPPET-Studie gebeten, eine Liste von Fragen in Bezug auf die Methoden und Erkenntnisse der Studie zu beantworten und ihre Schlussfolgerungen bei der Plenarsitzung des PRAC im Februar 2017 vorzustellen. Um zu seiner Schlussfolgerung zu gelangen, berücksichtigte der PRAC ebenfalls Angaben, die von den führenden Autoren der SIPPET-Studie während des Verfahrens vorgelegt wurden.

Klinische Diskussion

Veröffentlichte Beobachtungsstudien

Die Zulassungsinhaber bezogen sich in ihren Antworten auf mehrere veröffentlichte Beobachtungsstudien (u. A. die Studien CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), deren Ziel darin bestand, Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Entwicklung von Hemmkörpern zwischen den Klassen der pdFVIII- und rFVIII-Präparate sowie etwaige Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung unter Präparaten der rFVIII-Klasse zu beurteilen.

Die Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen und unterliegen den Beschränkungen von Beobachtungsstudien, insbesondere aufgrund einer möglichen Selektionsverzerrung. Das Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ist – abgesehen von einem mutmaßlichen produktspezifischen Risiko – multifaktoriell, und in derartigen Studien gelingt es nicht immer, Daten über relevante Kovariaten zu erheben und die Auswertungen entsprechend anzupassen. Ein verbleibendes Confounding stellt unvermeidbar einen erheblichen Unsicherheitsfaktor dar. Darüber hinaus waren die Herstellungsverfahren einzelner Präparate und die Behandlungsregimes in den einzelnen Zentren Änderungen unterworfen, sodass ein Eins-zu-eins-Vergleich zwischen Präparaten nicht immer möglich ist. Diese Faktoren erschweren die Kontrolle solcher Studien und die Auswertung der Ergebnisse.

In der CANAL-Studie² fand sich kein Nachweis eines Klassenunterschieds, einschließlich pdFVIII-Präparaten mit Von-Willebrand-Faktor mit erheblichen Titern. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,7 (95 %-KI 0,4–1,1), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU) 0,8 (95 %-KI 0,4–1,3).

Auch in der RODIN/Pednet-Studie³ fand sich bei den pdFVIII-Präparaten insgesamt gegenüber den rFVIII-Präparaten insgesamt kein Nachweis eines Klassenunterschieds. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,96 (95 %-KI 0,62–1,49), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 %-KI 0,56–1,61). Allerdings ergab die Studie für rFVIII octocog alfa der 2. Generation (Kogenate FS/Helixate NexGen) im Vergleich zu rFVIII octocog alfa der 3. Generation (für alle und hochtitrige Präparate) ein erhöhtes Hemmkörperisiko (das einzig durch Daten für Advate bedingt war).

Ebenso wie in der RODIN/Pednet-Studie wurde auch in der Studie UKHCDO ein signifikant erhöhtes Hemmkörperisiko (alle und hochtitrige Präparate) für Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII der 2. Generation) im Vergleich zu Advate (rFVIII der 3. Generation) festgestellt. Dieses Ergebnis unterschritt jedoch bei Ausschluss der Patienten im Vereinigten Königreich (die auch in die RODIN/Pednet-Studie eingeschlossen wurden) die Signifikanzschwelle. Außerdem fanden sich im Vergleich zu Advate Nachweise für ein erhöhtes Risiko bei Refacto AF (ein weiterer rFVIII der 3. Generation), allerdings nur im Hinblick auf jegliche Entwicklung hemmende Antikörper. Ebenso wie in der UKHCDO-Studie zeigte sich auch in der FranceCoag-Studie für keines der rFVIII-

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

Präparate ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Advate, wenn die französischen Patienten (die auch an der RODIN/Pednet-Studie teilnahmen) ausgeschlossen wurden. Es wurde darauf hingewiesen, dass der PRAC im Vorfeld des aktuellen Verfahrens bereits die Konsequenzen der Studien RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag im Hinblick auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von FVIII-Präparaten in der EU untersucht hat. Im Jahr 2013 folgerte der PRAC, dass die Ergebnisse der RODIN/Pednet-Studie aufgrund ihrer unzureichenden Belastbarkeit die Schlussfolgerung, Kogenate FS/Helixate NexGen seien im Vergleich zu anderen Präparaten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert, nicht stützten. 2016 war der PRAC nach Prüfung der Ergebnisse einer Metaanalyse aller drei Studien (RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag) erneut zu dem Schluss gelangt, dass Kogenate Bayer/Helixate NexGen nach aktueller Datenlage im Vergleich zu anderen rFaktor-VIII-Präparaten bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert sind.

Vom Zulassungsinhaber finanzierte Studien

Die Zulassungsinhaber legten eine Auswertung aller mit ihren Präparaten durchgeführten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien bezüglich der Entwicklung niedrig- und hochtitriger Hemmkörper bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) vor sowie eine kritische Diskussion über die Beschränkungen dieser Studien.

Die Daten stützten sich auf ein sehr breites Spektrum von Studien, die in Bezug auf Präparate und über die Zeit eine hohe Heterogenität aufwiesen. Viele dieser Studien waren klein und nicht konkret auf die Beurteilung des Hemmkörperrisikos bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A ausgelegt. Die Studien waren überwiegend einarmig, und die erhobenen Daten erlauben keine vergleichende Analyse (entweder zwischen pdFVIII und rFVIII als Klassenvergleich oder innerhalb der rFVIII-Klasse). Allerdings stimmen die allgemeinen Einschätzungen bezüglich der Hemmkörperraten aus diesen Studien für einzelne Präparate weitgehend mit den Erkenntnissen großer Beobachtungsstudien überein.

Bei den größeren und bedeutenderen Studien mit pdFVIII-Präparaten betragen die beobachteten Hemmkörperraten zwischen 3,5 % und 33 %, die meisten lagen etwa bei 10 %–25 % (wobei oftmals keine Angaben über die Höhe des Titors vorliegen). In vielen Fällen liegen allerdings nur wenige Angaben über die Methoden, die Patientenpopulationen und die Art der Hemmkörper vor, um die Daten im Kontext aktuellerer Veröffentlichungen zu beurteilen. Für die meisten rFVIII-Präparate liegen neuere und relevantere Daten aus klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten vor. Die Hemmkörperraten in diesen Studien liegen zwischen 15 % und 38 % für alle Inhibitoren und zwischen 9 % und 22,6 % für hochtitrige Inhibitoren, d. h. im Bereich von „sehr häufig“.

Der PRAC berücksichtigte darüber hinaus von den Zulassungsinhabern vorgelegte Zwischenergebnisse der laufenden Studien von CSL (CRD019_5001) und Bayer (Leopold KIDS, 13400, Teil B).

Ferner prüfte der PRAC klinische Studien und die wissenschaftliche Literatur für De-novo-Inhibitoren bei vorbehandelten Patienten (PTP). Die Auswertung ergab, dass sich Hemmkörper bei vorbehandelten Patienten sehr viel seltener entwickeln als bei nicht vorbehandelten Patienten. Die vorliegenden Daten zeigten, dass die Häufigkeit in zahlreichen Studien einschließlich des EUHASS-Registers (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) als „gelegentlich“ eingestuft werden konnte.

Die SIPPET-Studie

Bei der SIPPET-Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte, multinationale Multicenterstudie zur Untersuchung der Inzidenz neutralisierender Alloantikörper bei Patienten mit schwerer angeborener Hämophilie A (FVIII-Plasmaspiegel < 1 %) unter Anwendung von entweder pdFVIII- oder rFVIII-Konzentraten. Für eine Teilnahme geeignete Patienten (< 6 Jahre, männlich,

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

schwere Hämophilie A, keine Vorbehandlung mit FVIII-Konzentrat bzw. nur minimale Behandlung mit Blutbestandteilen) aus 42 Zentren wurden eingeschlossen. Als primäre und sekundäre Ergebnisse der Studie wurden die Inzidenz aller Inhibitoren ($\geq 0,4$ BU/ml) und die Inzidenz hochtitriger Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) beurteilt.

Insgesamt entwickelten 76 Patienten Hemmkörper, 50 von ihnen hochtitrige Hemmkörper (≥ 5 BU). Hemmkörper entwickelten 29 der 125 mit pdFVIII behandelten Patienten (20 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper) sowie 47 der 126 mit rFVIII behandelten Patienten (30 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper). Die kumulative Inzidenz aller Hemmkörper betrug für pdFVIII 26,8 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 18,4–35,2) und für rFVIII 44,5 % (95 %-KI 34,7–54,3); die kumulative Inzidenz hochtitriger Hemmkörper 18,6 % (95 %-KI 11,2–26,0) bzw. 28,4 % (95 %-KI 19,6–37,2). In Cox-Regressionsmodellen für den primären Endpunkt „Alle Hemmkörper“ war rFVIII mit einer um 87 % höheren Inzidenz assoziiert als pdFVIII (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96). Dieser Zusammenhang wurde in der multivariaten Analyse durchgängig beobachtet. Für hochtitrige Hemmkörper betrug das Hazard Ratio 1,69 (95 %-KI 0,96–2,98).

Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe

Der PRAC berücksichtigte die während einer Ad-hoc-Sitzung von Experten geäußerten Ansichten. Die Expertengruppe vertrat die Auffassung, dass die verfügbaren einschlägigen Datenquellen Berücksichtigung gefunden haben. Nach Auffassung der Expertengruppe seien weitere Daten erforderlich um zu klären, ob zwischen unterschiedlichen Faktor-VIII-Präparaten klinisch relevante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Hemmkörperentwicklung vorliegen. Außerdem sollten diese Daten prinzipiell für jedes einzelne Präparat separat erhoben werden, da es schwierig sei, den Grad der Immunogenität pauschal für eine Präparatklasse insgesamt (d. h. rekombinante im Vergleich zu aus Plasma gewonnene FVIII-Präparate) zu bestimmen.

Die Experten stimmten ebenfalls darin überein, dass der Grad der Immunogenität unterschiedlicher Präparate mit den vom PRAC vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) durch Hervorhebung der klinischen Bedeutung der Hemmkörperentwicklung (besonders niedrig im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) sowie durch die Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten und „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten insgesamt angemessen beschrieben sei. Des Weiteren regten die Experten Untersuchungen zur näheren Beschreibung der immunogenen Eigenschaften der Faktor-VIII-Arzneimittel (z. B. mechanistische Beobachtungsstudien) an.

Diskussion

Nach Auffassung des PRAC lassen sich durch eine randomisierte Prospektivstudie wie die SIPPET-Studie viele der designbedingten Defizite der Beobachtungs- und Registerstudien, die bislang zur Beurteilung des Risikos für eine Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, vermeiden. Dennoch weisen die Ergebnisse der SIPPET-Studie nach Ansicht des PRAC Unsicherheiten auf, welche die Schlussfolgerung eines höheren Risikos für eine Hemmkörperentwicklung bei in dieser Studie untersuchten PUP unter rFVIII-Präparaten gegenüber PUP unter pdFVIII-Präparaten ausschließen. Im Einzelnen handele es sich um folgende Punkte:

- Die SIPPET-Analyse erlaubt keine produktspezifischen Schlussfolgerungen, da sie sich lediglich auf eine geringe Zahl bestimmter FVIII-Präparate bezieht. Die Studie verfügt weder über das Design noch die Teststärke, um produktspezifische Daten in ausreichender Menge zu generieren und so Schlussfolgerungen bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung für einzelne Präparate ziehen zu können. Insbesondere erhielten lediglich 13 Patienten (10 % des FVIII-Arms) ein rFVIII-Präparat der 3. Generation. Trotz fehlender fundierter Nachweise, die Unterschiede in den Risiken zwischen rFVIII-Präparaten stützen, lassen sich unterschiedlich hohe Risiken jedoch nicht ausschließen, da es sich um eine heterogene Wirkstoffklasse mit Unterschieden bezüglich Zusammensetzung und Formulierung handelt. Daher ist eine Extrapolierung der SIPPET-Ergebnisse auf die rFVIII-Klasse als Ganzes mit einem hohen Maß an Unwägbarkeiten verbunden, insbesondere im Hinblick auf kürzlich zugelassene rFVIII-Präparate, die nicht Gegenstand der SIPPET-Studie waren.
- Die SIPPET-Studie weist methodische Defizite auf mit besonderen Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Frage, inwieweit durch das Randomisierungsverfahren (Blockgröße 2) möglicherweise eine Selektionsverzerrung in die Studie eingebracht wurde.

- Darüber hinaus fanden sich Abweichungen vom endgültigen Prüfplan und vom statistischen Analyseplan. Die Bedenken in Bezug auf die statistische Auswertung beziehen sich u. a. darauf, dass keine vorgegebene primäre Analyse publiziert wurde, sowie auf den Umstand, dass die Studie nach Veröffentlichung der RODIN-Studie vorzeitig beendet wurde. Die Veröffentlichung hatte nahe gelegt, dass Kogenate FS unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für eine Hemmkörperentwicklung assoziiert sein könnte. Auch wenn dies nicht zu vermeiden gewesen war, birgt die vorzeitige Beendigung einer offenen Studie die Möglichkeit eines Prüfarzt-Bias und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Wirkung festzustellen, die tatsächlich nicht vorliegt.
- Die Behandlungsregimes in der EU unterscheiden sich von jenen in der SIPPET-Studie. Die Bedeutung für die klinische Praxis in der EU (und damit für die Arzneimittel, die Gegenstand dieses Verfahrens sind) ist daher zweifelhaft. Es ist unklar, ob sich die Ergebnisse der SIPPET-Studie in Bezug auf die Risiken von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten auf die aktuelle klinische Praxis in der EU übertragen lassen, da Behandlungsmodalität und -intensität laut früheren Untersuchungen als Risikofaktoren für die Hemmkörperentwicklung vermutet werden. Es ist von Bedeutung, dass die SmPCs in der EU im Rahmen der zugelassenen Dosierungen keine modifizierte Prophylaxe (wie in der SIPPET-Studie definiert) beinhalten, und die Auswirkung des offensichtlichen Ungleichgewichts in Bezug auf die nicht näher angegebenen anderen Kombinationen von Behandlungsmodalitäten auf die Ergebnisse der SIPPET-Studie ist ungeklärt. Daher ist nach wie vor ungewiss, inwieweit sich der in der SIPPET-Studie beobachtete Unterschied bezüglich der Hemmkörperentwicklung ebenso bei Patientengruppen zeigen würde, die im Rahmen der Routineversorgung in anderen Ländern behandelt würden, in denen sich die Behandlungsmodalität (d. h. die Primärprophylaxe) von derjenigen in der Studie unterscheidet. Durch die zusätzlichen Klarstellungen seitens der SIPPET-Autoren wird diese Unsicherheit nicht vollständig beseitigt.

Nach Prüfung der oben aufgeführten Ergebnisse der SIPPET-Studie, der veröffentlichten Literatur und aller von den Zulassungsinhabern vorgelegten Informationen sowie der bei der *Ad-hoc*-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten zog der PRAC folgende Schlüsse:

- Die Entwicklung von Hemmkörpern ist als Risiko sowohl bei pdFVIII- als auch bei rFVIII-Präparaten nachgewiesen. Auch wenn in klinischen Studien für einige einzelne Präparate in einer begrenzten Zahl von Fällen eine Hemmkörperentwicklung ermittelt wurde, handelt es sich bei diesen Untersuchungen eher um kleine Studien mit methodischen Defiziten oder aber um Studien, die für eine Beurteilung dieses Risikos nicht entsprechend ausgelegt sind.
- Die FVIII-Präparate sind heterogen, und unterschiedliche Raten der Hemmkörperentwicklung zwischen den einzelnen Arzneimitteln sind durchaus plausibel.
- In einzelnen Studien wurde erhebliche Unterschiede bezüglich der Hemmkörperentwicklung zwischen den Präparaten ermittelt; eine direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse über die Zeit ist aufgrund der Diversität der Untersuchungsmethoden und Patientengruppen allerdings fraglich.
- Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren.
- Und schließlich stellte der PRAC fest, dass die meisten bislang durchgeführten Studien zur Beurteilung von Unterschieden bezüglich des Risikos einer Hemmkörperentwicklung bei verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten eine Vielzahl potenzieller methodischer Defizite aufweisen. In Anbetracht der vorliegenden Daten gibt es nach Auffassung des PRAC keine eindeutigen und konsistenten Belege, die auf ein unterschiedliches relatives Risiko zwischen den verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten hindeuten. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie diejenigen der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um durchgängige, statistisch und klinisch

bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte empfahl der PRAC die folgenden Aktualisierungen der Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sowie der Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage für die zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) angezeigten FVIII-Präparate:

- Abschnitt 4.4 der SmPC sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern (insbesondere einen Warnhinweis zu den klinischen Folgen niedrig- im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) enthält.
- In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 der SmPC stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Da die Belege darauf hindeuten, dass bei sämtlichen Präparaten mit humanem FVIII das Risiko einer Hemmkörperentwicklung besteht, sollten derartige Angaben gestrichen werden. Die vorliegenden Daten stützen eine Häufigkeit der FVIII-Hemmkörperentwicklung innerhalb des Häufigkeitsbereichs „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten. Daher empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind. Für Präparate, bei denen Abschnitt 4.2 die folgende Angabe für nicht vorbehandelte Patienten enthält: *“<Nicht vorbehandelte Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von {Phantasie-)Bezeichnung} bei nicht vorbehandelten Patienten sind bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. >)* sollte die oben genannte Häufigkeitsangabe für nicht vorbehandelte Patienten nicht umgesetzt werden. In Bezug auf Abschnitt 5.1 sollte jeglicher Verweis auf Studien zur Hemmkörperentwicklung bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten gestrichen werden, sofern die Untersuchungen nicht gemäß einem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden oder belastbare Belege für folgende Häufigkeiten von Hemmkörpern liefern: seltener als „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten bzw. eine andere Häufigkeitsangabe als „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten (wie in den Anlagen zum PRAC-Beurteilungsbericht dargelegt).

Neben der Beurteilung sämtlicher Antworten der Zulassungsinhaber in Bezug auf Susoctocog alfa (Obizur) vertritt der PRAC die Ansicht, dass der Ausgang des Verfahrens nach Artikel 31 in Anbetracht der Indikation von Obizur (erworbene Hämophilie A, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird) und der unterschiedlichen Zielgruppe für dieses Präparat keine Gültigkeit hat.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Gestützt auf die aktuellen Nachweise aus der SIPPET-Studie, die Daten aus den in den Antworten der Zulassungsinhaber aufgeführten einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sowie den bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten stimmt der PRAC darin überein, dass aufgrund der aktuellen Evidenzlage keine eindeutigen und konsistenten Nachweise für statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen rFVIII- und pdFVIII-Präparaten vorliegen. Hinsichtlich der Frage, welche Rolle der VWF als Schutzfaktor gegen die Entwicklung hemmender Antikörper spielt, lassen sich keine Schlüsse ziehen.

Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.

In verschiedenen Studien wurden für die unterschiedlichen Präparate erhebliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten festgestellt, und die SIPPET-Studie war für eine Differenzierung zwischen einzelnen Präparaten in jeder Klasse nicht ausgelegt. Aufgrund äußerst unterschiedlicher Studienmethoden und Patientenpopulationen, die im Lauf der Zeit untersucht wurden, sowie der inkonsistenten Ergebnisse aus den Studien stützen die Nachweise nach Ansicht des PRAC insgesamt nicht die Schlussfolgerung, dass rekombinanter-Faktor-

VIII-Präparate als Klasse mit einem höheren Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper verbunden sind als die Klasse der aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate. Außerdem stellte der PRAC fest, dass in der Produktinformation mehrerer FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verwiesen wird, die keine definitive Schlussfolgerung auf das Inhibitorrisiko einzelner Arzneimittel erlauben. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der PRAC-Empfehlungen bei der PRAC-Sitzung im Mai 2017 äußerte der Zulassungsinhaber LFB Biomedicaments sein Nichteinverständnis mit der ursprünglichen PRAC-Empfehlung.

In Anbetracht der von dem Zulassungsinhaber vorgelegten ausführlichen Begründung führte der PRAC im Rahmen des Überprüfungsverfahrens eine erneute Bewertung der verfügbaren Daten durch.

Diskussion des PRAC über die Begründung für die Überprüfung

Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren. Die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Inhibitorrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Insgesamt blieb der PRAC bei seinen Schlussfolgerungen, dass sich standardisierte Angaben über die Häufigkeit für FVIII-Präparate bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in Abschnitt 4.8 der SmPC wiederfinden sollten, sofern für ein bestimmtes Arzneimittel kein anderer Häufigkeitsbereich durch aussagekräftige klinische Studien nachgewiesen ist. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Abschnitt 5.1 zusammen zu fassen.

Expertenkonsultation

Der PRAC konsultierte eine Ad-hoc-Expertensitzung in Bezug auf einige der Aspekte, die Bestandteil der von LFB Biomedicaments vorgelegten ausführlichen Begründung waren.

Insgesamt folgte die Expertengruppe den ursprünglichen Schlussfolgerungen des PRAC und stimmte zu, dass die vorgeschlagene Produktinformation ausreichende Angaben enthält, um die verschreibenden Ärzte und die Patienten angemessen über das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zu informieren. Es wurden weder weitere Mitteilungen über Risikofaktoren für eine Entwicklung hemmender Antikörper über die Produktinformation hinaus, noch zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen.

Die Gruppe stimmte ebenfalls darin überein, dass keine konkreten Angaben zur Häufigkeit von Inhibitoren einzelner Präparate in die SmPC aufgenommen werden sollten, da die vorliegenden Studien nicht über die entsprechende Teststärke verfügten, um exakte Schlüsse über die absolute Häufigkeit für ein einzelnes Präparat oder über die relative Inhibitorhäufigkeit zwischen den Präparaten zu ziehen.

Die Experten betonten, Hochschulen, Industrie und Regulierungsstellen sollten zur Zusammenarbeit bei der Erhebung harmonisierten Daten in Form von Registern angehalten werden.

Schlussfolgerungen des PRAC

Bezug nehmend auf die ursprüngliche Beurteilung und das Überprüfungsverfahren bleibt der PRAC abschließend bei seiner Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten Faktor VIII enthalten, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Der PRAC verabschiedete am 1. September 2017 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten FVIII enthalten (siehe Anhang I und Anhang A).
- Der PRAC berücksichtigte die gesamten Daten, die in Bezug auf das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper für die Klassen der Präparate mit rekombinantem FVIII und der Präparate mit aus Plasma gewonnenem FVIII bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) vorgelegt worden waren. Diese umfassten veröffentlichte Literatur (SIPPET-Studie⁶), von den Zulassungsinhabern vorgelegte, in einzelnen klinischen Prüfungen und einer Reihe von Beobachtungsstudien erhobene Daten, u. a. die Daten großer multizentrischer Kohortenstudien, von den nationalen zuständigen Behörden der EU-Mitgliedstaaten vorgelegte Daten sowie die von den Autoren der SIPPET-Studie eingereichten Antworten. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von LFB Biomedicaments als Basis für dessen Ersuchen um Überprüfung der PRAC-Empfehlung vorgelegte Begründung und die bei zwei Expertensitzungen am 22. Februar und 3. August 2017 geäußerten Ansichten.
- Der PRAC stellte fest, dass die SIPPET-Studie nicht dafür ausgelegt gewesen sei, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und dass die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate begrenzt gewesen sei. Aufgrund der Heterogenität der Präparate bestehe eine erhebliche Ungewissheit bei einer Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf jene Präparate, die nicht Gegenstand dieser Studien waren.
- Des Weiteren war der PRAC der Auffassung, dass die bislang durchgeführten Studien eine Vielzahl methodischer Defizite aufweisen und dass letztlich keine eindeutigen und konsistenten Belege vorliegen, die gestützt auf die verfügbaren Daten Unterschiede bezüglich des relativen Risikos zwischen FVIII-Präparaten nahe legen. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII- und pdFVIII-Präparate zu bestätigen. Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.
- Der PRAC stellte fest, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A nachgewiesen sind. Aufgrund der vorliegenden Daten vertrat der PRAC die Auffassung, dass eine Aktualisierung der SmPCs für die FVIII-Präparate gerechtfertigt sei: Abschnitt 4.4 sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern enthält. In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die nicht ausreichend belastbar sind (die z. B. methodische Defizite aufweisen), sollten nicht in die Produktinformation von FVIII-Präparaten aufgenommen werden. Der PRAC empfahl, die Produktinformation entsprechend zu ändern. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfahl der PRAC außerdem, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen Produktinformationen zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen bzw. rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII enthalten, weiterhin günstig ist und empfahl die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.