**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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

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 Fakor-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 Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen



1

| Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage) |
|---|---|---|
| Blutung | | |
| 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. |
| Operationen | | |
| *Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen* | 30-60 | Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt. |
| *Größere Eingriffe* | 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 einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

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

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem 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-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 |
|---|---|---|
| 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 Knochenerkrankungen | 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.

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

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)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | <br><br><br>40,1 (8,5)<br>26,5 ; 57,3 | <br><br><br>36,6 (9,0)<br>24,9 ; 57,9 | <br><br><br>27,0 (7,6)<br>20,5 ; 46,9 | <br><br><br>26,9 (6,9)<br>20,0 ; 50,8 | <br><br><br>30,3 (9,2)<br>20,0 ; 57,9 |



1

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | 44,4 (17,9)<br>25,9 ; 193,8 | 40,0 (10,4)<br>25,5 ; 65,5 | 28,2 (10,2)<br>12,4 ; 76,8 | 33,8 (11,9)<br>9,3 ; 104,0 | 34,5 (12,6)<br>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 ≤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 Volllängen-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 ≤1%), Gerinnungs-Test

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,018 (0,007) | 0,020 (0,004) | 0,022 (0,004) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 9,92 (4,11) | 11,09 (3,74) | 15,26 (5,77) |
| CL (ml/h/kg) | 6,21 (3,66) | 5,02 (1,68) | 3,63 (1,09) |
| $t_{½}$ (h) | 7,65 (1,84) | 8,02 (1,89) | 11,00 (4,65) |
| $V_{ss}$ (ml/kg) | 56,68 (26,43) | 46,82 (10,63) | 47,40 (9,21) |
| $C_{max}$ (I.E./ml) | 1,00 (0,58) | 1,07 (0,35) | 1,226 (0,41) |
| Mittlere Verweildauer (h) | 9,63 (2,50) | 9,91 (2,57) | 14,19 (5,08) |

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

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,022 (0,006) | 0,025 (0,006) | 0,029 (0,006) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 12,23 (4,36) | 14,37 (3,48) | 19,63 (7,73) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CL (ml/h/kg) | 4,59 (1,73) | 3,70 (1,00) | 2,86 (0,94) |
| $t_{½}$ (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 t½, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

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

Nach Rekonstitution:

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

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 250 I.E. 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 Rücklaufsperre (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

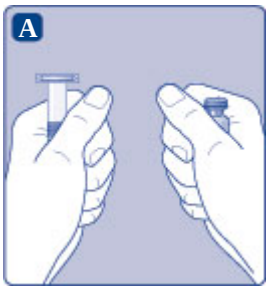
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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.

<u>Rekonstitution</u>

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.

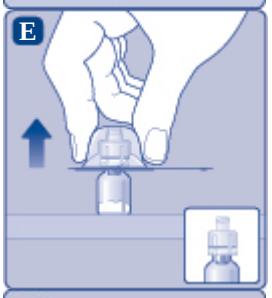


B)
Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt. Wischen Sie mit einem sterilen Alkoholtupfer über den Gummistopfen der Durchstechflasche und lassen Sie ihn vor der Anwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen.

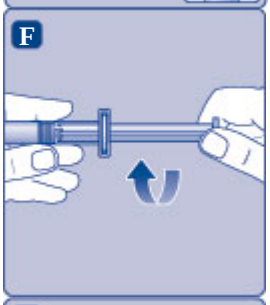
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.

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.

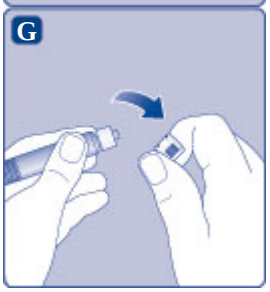
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.




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.

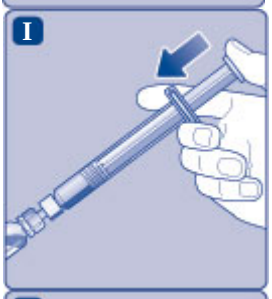





1

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.



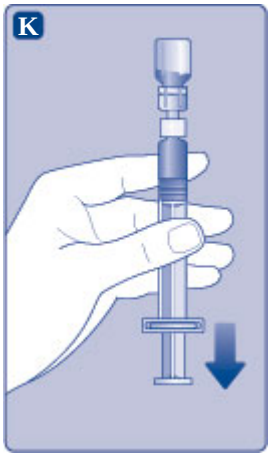

J)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

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-Adaptern und Fertigspritzen.

<u>Verabreichung der rekonstituierten Lösung</u>

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.



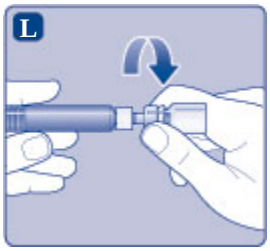

Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.



1

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)

EU/1/13/888/001

## 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.



1

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

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 Fakor-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 Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen



1

| Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage) |
|---|---|---|
| Blutung | | |
| 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. |
| Operationen | | |
| *Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen* | 30-60 | Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt. |
| *Größere Eingriffe* | 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 einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

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

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem 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-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 |
|---|---|---|
| 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 Knochenerkrankungen | 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.

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

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)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | <br><br><br>40,1 (8,5)<br>26,5 ; 57,3 | <br><br><br>36,6 (9,0)<br>24,9 ; 57,9 | <br><br><br>27,0 (7,6)<br>20,5 ; 46,9 | <br><br><br>26,9 (6,9)<br>20,0 ; 50,8 | <br><br><br>30,3 (9,2)<br>20,0 ; 57,9 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | 44,4 (17,9)<br>25,9 ; 193,8 | 40,0 (10,4)<br>25,5 ; 65,5 | 28,2 (10,2)<br>12,4 ; 76,8 | 33,8 (11,9)<br>9,3 ; 104,0 | 34,5 (12,6)<br>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 ≤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 Volllängen-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 ≤1%), Gerinnungs-Test

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,018 (0,007) | 0,020 (0,004) | 0,022 (0,004) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 9,92 (4,11) | 11,09 (3,74) | 15,26 (5,77) |
| CL (ml/h/kg) | 6,21 (3,66) | 5,02 (1,68) | 3,63 (1,09) |
| $t_{½}$ (h) | 7,65 (1,84) | 8,02 (1,89) | 11,00 (4,65) |
| $V_{ss}$ (ml/kg) | 56,68 (26,43) | 46,82 (10,63) | 47,40 (9,21) |
| $C_{max}$ (I.E./ml) | 1,00 (0,58) | 1,07 (0,35) | 1,226 (0,41) |
| Mittlere Verweildauer (h) | 9,63 (2,50) | 9,91 (2,57) | 14,19 (5,08) |

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

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,022 (0,006) | 0,025 (0,006) | 0,029 (0,006) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 12,23 (4,36) | 14,37 (3,48) | 19,63 (7,73) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CL (ml/h/kg) | 4,59 (1,73) | 3,70 (1,00) | 2,86 (0,94) |
| $t_{½}$ (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 t½, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

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

Nach Rekonstitution:

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

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 500 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 Rücklaufsperre (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

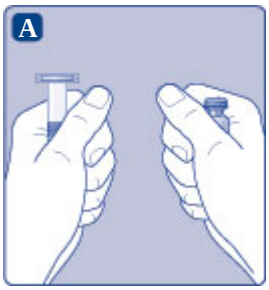
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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.

<u>Rekonstitution</u>

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.





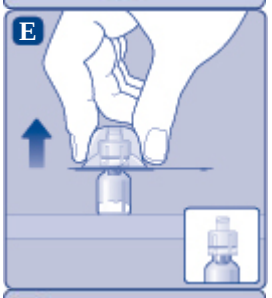

1

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.

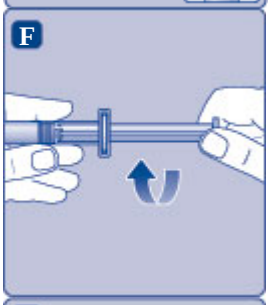
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.

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.

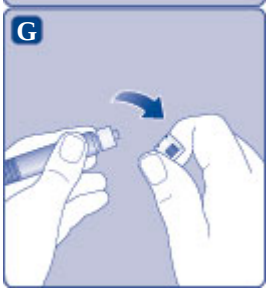
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.




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.

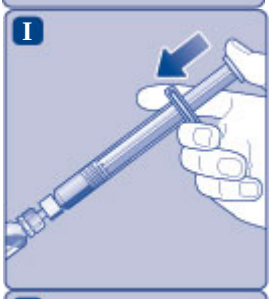





1

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.



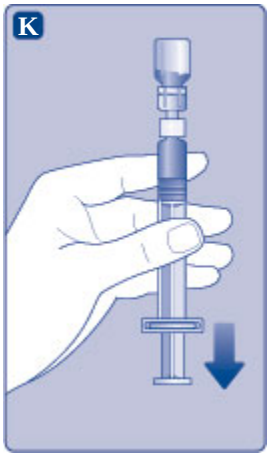

J)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

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-Adaptern und Fertigspritzen.

<u>Verabreichung der rekonstituierten Lösung</u>

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.



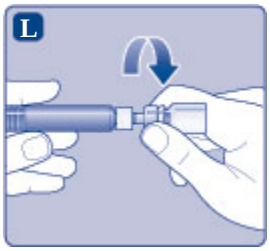

Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.



1

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)

EU/1/13/888/002

## 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.



1

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

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 Fakor-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 Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen



1

| Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage) |
|---|---|---|
| Blutung | | |
| 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. |
| Operationen | | |
| *Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen* | 30-60 | Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt. |
| *Größere Eingriffe* | 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 einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

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

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem 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-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 |
|---|---|---|
| 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 Knochenerkrankungen | 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.

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

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)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | <br><br><br>40,1 (8,5)<br>26,5 ; 57,3 | <br><br><br>36,6 (9,0)<br>24,9 ; 57,9 | <br><br><br>27,0 (7,6)<br>20,5 ; 46,9 | <br><br><br>26,9 (6,9)<br>20,0 ; 50,8 | <br><br><br>30,3 (9,2)<br>20,0 ; 57,9 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | 44,4 (17,9)<br>25,9 ; 193,8 | 40,0 (10,4)<br>25,5 ; 65,5 | 28,2 (10,2)<br>12,4 ; 76,8 | 33,8 (11,9)<br>9,3 ; 104,0 | 34,5 (12,6)<br>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 ≤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 Volllängen-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 ≤1%), Gerinnungs-Test

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,018 (0,007) | 0,020 (0,004) | 0,022 (0,004) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 9,92 (4,11) | 11,09 (3,74) | 15,26 (5,77) |
| CL (ml/h/kg) | 6,21 (3,66) | 5,02 (1,68) | 3,63 (1,09) |
| $t_{½}$ (h) | 7,65 (1,84) | 8,02 (1,89) | 11,00 (4,65) |
| $V_{ss}$ (ml/kg) | 56,68 (26,43) | 46,82 (10,63) | 47,40 (9,21) |
| $C_{max}$ (I.E./ml) | 1,00 (0,58) | 1,07 (0,35) | 1,226 (0,41) |
| Mittlere Verweildauer (h) | 9,63 (2,50) | 9,91 (2,57) | 14,19 (5,08) |

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

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,022 (0,006) | 0,025 (0,006) | 0,029 (0,006) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 12,23 (4,36) | 14,37 (3,48) | 19,63 (7,73) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CL (ml/h/kg) | 4,59 (1,73) | 3,70 (1,00) | 2,86 (0,94) |
| $t_{½}$ (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 t½, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

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

Nach Rekonstitution:

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

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 1000 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 Rücklaufsperre (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

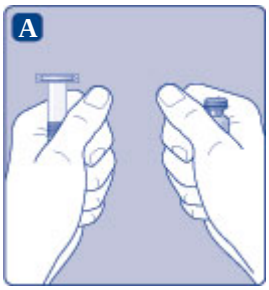
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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.

<u>Rekonstitution</u>

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.





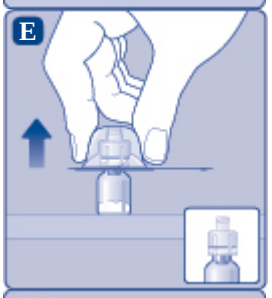

1

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.

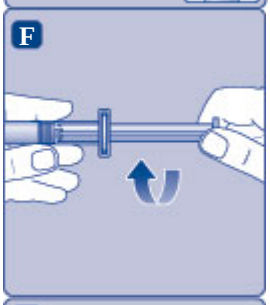
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.

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.

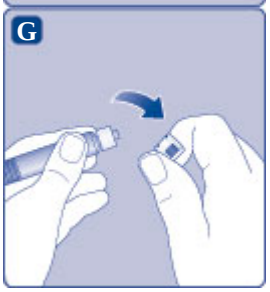
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.




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.

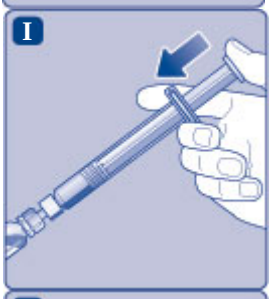





1

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.



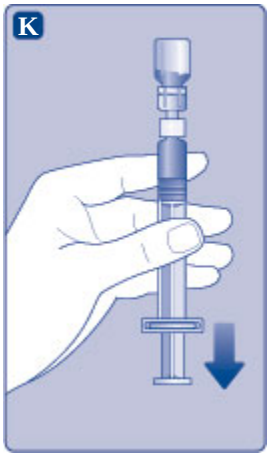

J)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

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-Adaptern und Fertigspritzen.

<u>Verabreichung der rekonstituierten Lösung</u>

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.



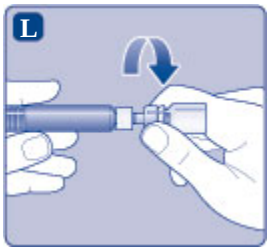

Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.



1

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)

EU/1/13/888/003

## 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.



1

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

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 Fakor-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 Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen



1

| Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage) |
|---|---|---|
| Blutung | | |
| 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. |
| Operationen | | |
| *Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen* | 30-60 | Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt. |
| *Größere Eingriffe* | 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 einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

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

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem 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-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 |
|---|---|---|
| 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 Knochenerkrankungen | 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.

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

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)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | <br><br><br>40,1 (8,5)<br>26,5 ; 57,3 | <br><br><br>36,6 (9,0)<br>24,9 ; 57,9 | <br><br><br>27,0 (7,6)<br>20,5 ; 46,9 | <br><br><br>26,9 (6,9)<br>20,0 ; 50,8 | <br><br><br>30,3 (9,2)<br>20,0 ; 57,9 |



1

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | 44,4 (17,9)<br>25,9 ; 193,8 | 40,0 (10,4)<br>25,5 ; 65,5 | 28,2 (10,2)<br>12,4 ; 76,8 | 33,8 (11,9)<br>9,3 ; 104,0 | 34,5 (12,6)<br>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 ≤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 Volllängen-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 ≤1%), Gerinnungs-Test

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,018 (0,007) | 0,020 (0,004) | 0,022 (0,004) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 9,92 (4,11) | 11,09 (3,74) | 15,26 (5,77) |
| CL (ml/h/kg) | 6,21 (3,66) | 5,02 (1,68) | 3,63 (1,09) |
| $t_{½}$ (h) | 7,65 (1,84) | 8,02 (1,89) | 11,00 (4,65) |
| $V_{ss}$ (ml/kg) | 56,68 (26,43) | 46,82 (10,63) | 47,40 (9,21) |
| $C_{max}$ (I.E./ml) | 1,00 (0,58) | 1,07 (0,35) | 1,226 (0,41) |
| Mittlere Verweildauer (h) | 9,63 (2,50) | 9,91 (2,57) | 14,19 (5,08) |

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

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,022 (0,006) | 0,025 (0,006) | 0,029 (0,006) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 12,23 (4,36) | 14,37 (3,48) | 19,63 (7,73) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CL (ml/h/kg) | 4,59 (1,73) | 3,70 (1,00) | 2,86 (0,94) |
| $t_{½}$ (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 t½, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

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

Nach Rekonstitution:

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

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 1500 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 Rücklaufsperre (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

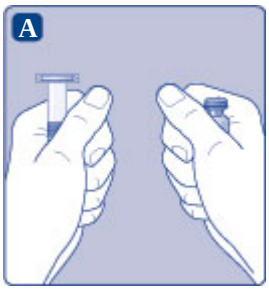
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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.

<u>Rekonstitution</u>

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.





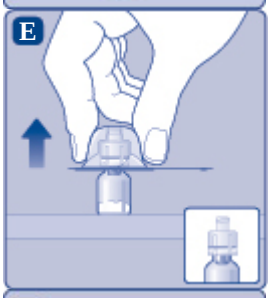

1

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.

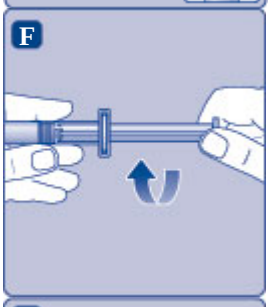
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.

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.

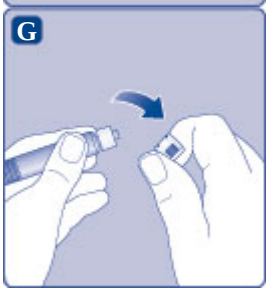
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.




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.

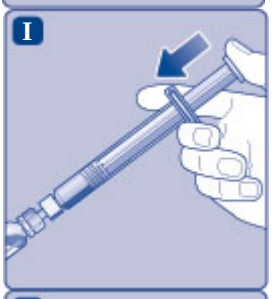





1

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.



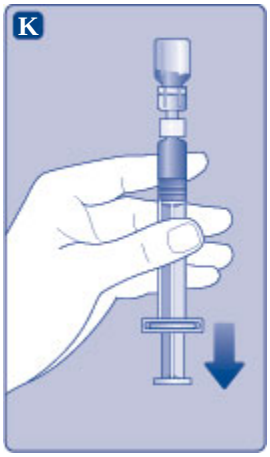

J)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

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-Adaptern und Fertigspritzen.

<u>Verabreichung der rekonstituierten Lösung</u>

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.



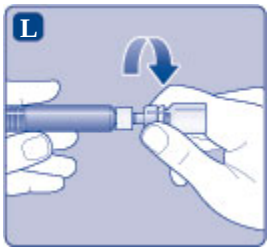

Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.



1

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)

EU/1/13/888/004

## 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.



1

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

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 Fakor-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 Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen



1

| Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage) |
|---|---|---|
| Blutung | | |
| 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. |
| Operationen | | |
| *Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen* | 30-60 | Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt. |
| *Größere Eingriffe* | 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 einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

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

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem 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-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 |
|---|---|---|
| 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 Knochenerkrankungen | 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.

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

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)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | <br><br><br>40,1 (8,5)<br>26,5 ; 57,3 | <br><br><br>36,6 (9,0)<br>24,9 ; 57,9 | <br><br><br>27,0 (7,6)<br>20,5 ; 46,9 | <br><br><br>26,9 (6,9)<br>20,0 ; 50,8 | <br><br><br>30,3 (9,2)<br>20,0 ; 57,9 |



1

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | 44,4 (17,9)<br>25,9 ; 193,8 | 40,0 (10,4)<br>25,5 ; 65,5 | 28,2 (10,2)<br>12,4 ; 76,8 | 33,8 (11,9)<br>9,3 ; 104,0 | 34,5 (12,6)<br>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 ≤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 Volllängen-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 ≤1%), Gerinnungs-Test

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,018 (0,007) | 0,020 (0,004) | 0,022 (0,004) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 9,92 (4,11) | 11,09 (3,74) | 15,26 (5,77) |
| CL (ml/h/kg) | 6,21 (3,66) | 5,02 (1,68) | 3,63 (1,09) |
| $t_{½}$ (h) | 7,65 (1,84) | 8,02 (1,89) | 11,00 (4,65) |
| $V_{ss}$ (ml/kg) | 56,68 (26,43) | 46,82 (10,63) | 47,40 (9,21) |
| $C_{max}$ (I.E./ml) | 1,00 (0,58) | 1,07 (0,35) | 1,226 (0,41) |
| Mittlere Verweildauer (h) | 9,63 (2,50) | 9,91 (2,57) | 14,19 (5,08) |

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

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,022 (0,006) | 0,025 (0,006) | 0,029 (0,006) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 12,23 (4,36) | 14,37 (3,48) | 19,63 (7,73) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CL (ml/h/kg) | 4,59 (1,73) | 3,70 (1,00) | 2,86 (0,94) |
| $t_{½}$ (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 t½, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

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

Nach Rekonstitution:

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

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 2000 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 Rücklaufsperre (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

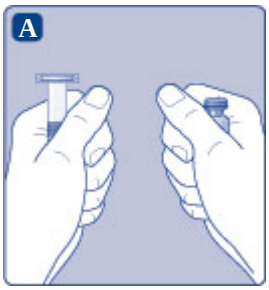
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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.

<u>Rekonstitution</u>

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.





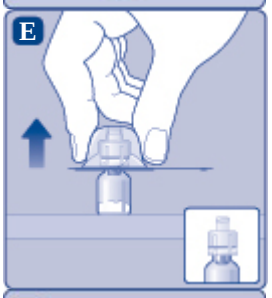

1

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.

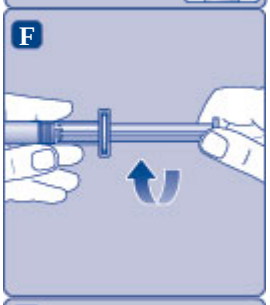
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.

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.

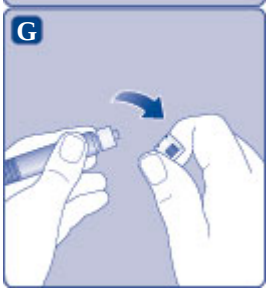
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.




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.

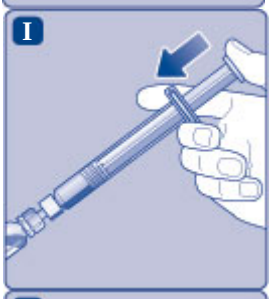





1

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.



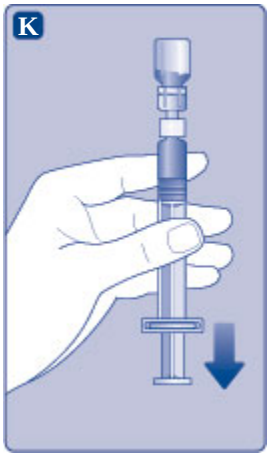

J)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

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-Adaptern und Fertigspritzen.

<u>Verabreichung der rekonstituierten Lösung</u>

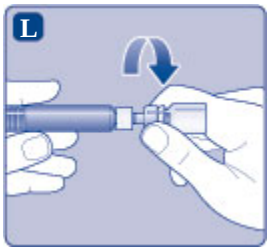
K)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt. Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf. Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken und lassen Sie diese sich von alleine zurückbewegen, während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt. Ziehen Sie die Kolbenstange 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)

EU/1/13/888/005

## 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.

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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 Fakor-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 Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen



1

| Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage) |
|---|---|---|
| Blutung | | |
| 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. |
| Operationen | | |
| *Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen* | 30-60 | Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt. |
| *Größere Eingriffe* | 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 einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

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

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem 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-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 |
|---|---|---|
| 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 Knochenerkrankungen | 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.

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

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)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | <br><br><br>40,1 (8,5)<br>26,5 ; 57,3 | <br><br><br>36,6 (9,0)<br>24,9 ; 57,9 | <br><br><br>27,0 (7,6)<br>20,5 ; 46,9 | <br><br><br>26,9 (6,9)<br>20,0 ; 50,8 | <br><br><br>30,3 (9,2)<br>20,0 ; 57,9 |



1

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)<br>Mittelwert (SA)<br>Min. ; Max. | 44,4 (17,9)<br>25,9 ; 193,8 | 40,0 (10,4)<br>25,5 ; 65,5 | 28,2 (10,2)<br>12,4 ; 76,8 | 33,8 (11,9)<br>9,3 ; 104,0 | 34,5 (12,6)<br>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 ≤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 Volllängen-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 ≤1%), Gerinnungs-Test

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,018 (0,007) | 0,020 (0,004) | 0,022 (0,004) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 9,92 (4,11) | 11,09 (3,74) | 15,26 (5,77) |
| CL (ml/h/kg) | 6,21 (3,66) | 5,02 (1,68) | 3,63 (1,09) |
| $t_{½}$ (h) | 7,65 (1,84) | 8,02 (1,89) | 11,00 (4,65) |
| $V_{ss}$ (ml/kg) | 56,68 (26,43) | 46,82 (10,63) | 47,40 (9,21) |
| $C_{max}$ (I.E./ml) | 1,00 (0,58) | 1,07 (0,35) | 1,226 (0,41) |
| Mittlere Verweildauer (h) | 9,63 (2,50) | 9,91 (2,57) | 14,19 (5,08) |

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

| Parameter | 0 − <6 Jahre | 6 − <12 Jahre | ≥12 Jahre |
|---|---|---|---|
| | n=14 | n=14 | n=33 |
| | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) | Mittelwert (SA) |
| Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg) | 0,022 (0,006) | 0,025 (0,006) | 0,029 (0,006) |
| AUC ((I.E.*h)/ml) | 12,23 (4,36) | 14,37 (3,48) | 19,63 (7,73) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CL (ml/h/kg) | 4,59 (1,73) | 3,70 (1,00) | 2,86 (0,94) |
| $t_{½}$ (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 t½, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

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

Nach Rekonstitution:

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

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 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 Rücklaufsperre (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

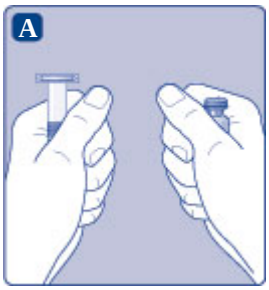
NovoEight ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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.

<u>Rekonstitution</u>

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.





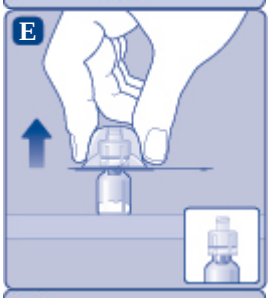

1

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.

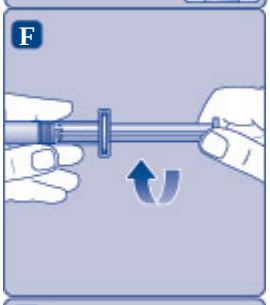
C)
Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.

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.

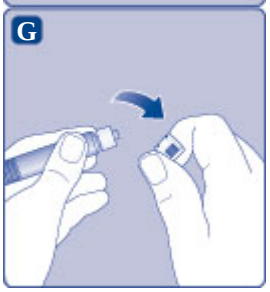
E)
Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.




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.

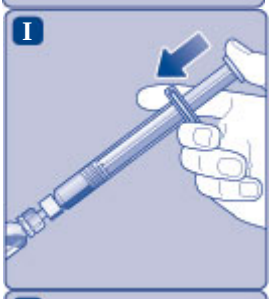



G)
Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe.



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.



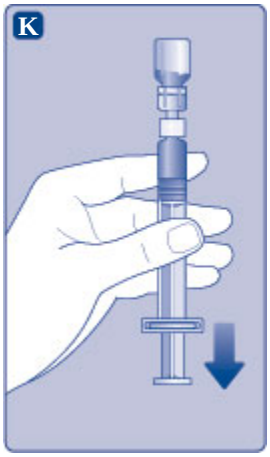

J)
Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

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-Adaptern und Fertigspritzen.

<u>Verabreichung der rekonstituierten Lösung</u>

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.



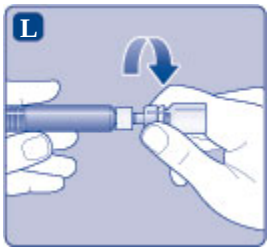

Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.



1

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)

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.



1

# 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**



1

## 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)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 8 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

## 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.



1

# ANHANG III

# ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE



1

# A. ETIKETTIERUNG



1

**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 ≤ 30°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.

**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

**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 ≤ 30°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.

**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

**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 ≤ 30°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.

**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

**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 ≤ 30°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.

**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

**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 ≤ 30°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.

**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

**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 ≤ 30°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.

**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

**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



l

**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.

**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 geschwollenem Gesicht oder roten und geschwollenen Händen, ist eine sofortige Notfallbehandlung notwendig.

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

**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**

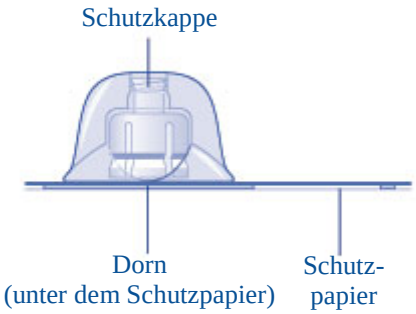
Die Packung beinhaltet:

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

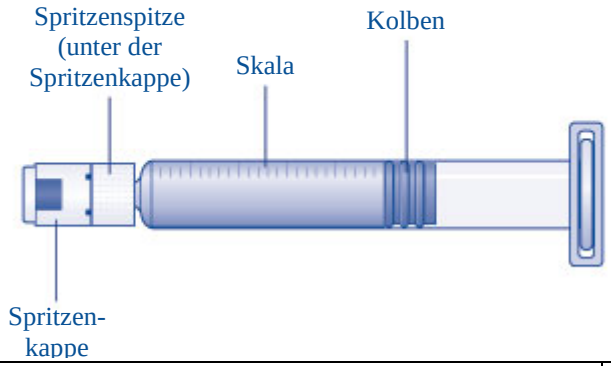
**Übersicht**

**Durchstechflasche mit NovoEight Pulver**

**Durchstechflaschen-Adapter**



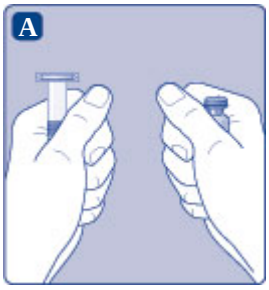

**Fertigspritze mit Lösungsmittel**




**Kolbenstange**

**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.



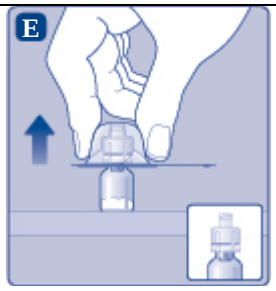
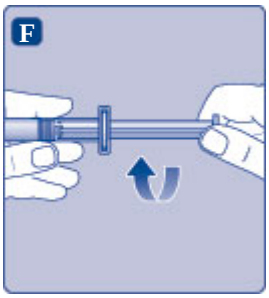
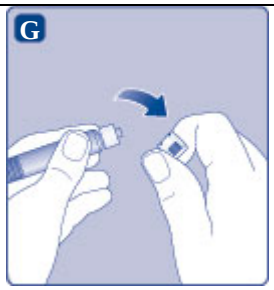
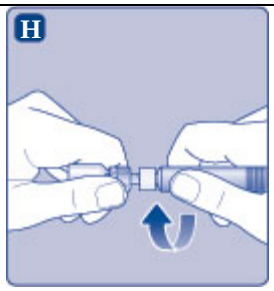



1

| | |
|---|---|
| • **Verwenden Sie keine andere Methode**, **um** die Durchstechflasche und die Fertigspritze **zu erwärmen.** | |
| • **Entfernen Sie die Plastikkappe** von der Durchstechflasche. **Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt.**<br><br>• **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.<br><br>• **Berühren Sie den Gummistopfen nicht mit Ihren Fingern, da so Keime übertragen werden können.** | |
| **2. Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter**<br><br>• **Entfernen Sie das Schutzpapier** vom Durchstechflaschen-Adapter.<br><br>**Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist.**<br><br>**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. | |
| • **Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache und feste Oberfläche.**<br><br>• **Drehen Sie die Schutzkappe um** und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein.<br><br>**Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.** | |



1

| | |
|---|---|
| • **Drücken Sie die Schutzkappe** wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger **zusammen.**<br><br>**Entfernen Sie die Schutzkappe** vom Durchstechflaschen-Adapter.<br><br>**Heben Sie** beim Entfernen der Schutzkappe **nicht den Durchstechflaschen-Adapter von der Durchstechflasche ab.** |  |
| **3. Verbinden Sie die Kolbenstange mit der Spritze**<br><br>• 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.<br><br>• 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. |  |
| • **Entfernen Sie die Spritzenkappe** von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht.<br><br>• **Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe.** Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.<br><br>**Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.** |  |
| • **Schrauben Sie die Fertigspritze fest** auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist. |  |
| **4. Rekonstituieren Sie das Pulver mit dem Lösungsmittel**<br><br>• **Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg,** die Durchstechflasche nach unten gerichtet. | |



1

| | |
|---|---|
| • **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.<br><br>**Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.**<br><br>• **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.

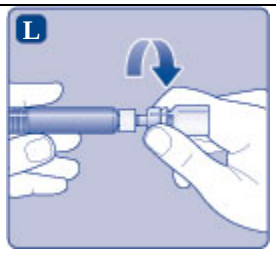
**Sie dürfen die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht einfrieren oder in der Spritze aufbewahren.**
**Bewahren Sie die Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes auf.**

**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-Adaptern und Fertigspritzen, bis Ihre benötigte Dosis erreicht wird.



1

| | |
|---|---|
| • **Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt.**<br><br>• **Drehen Sie die Spritze** mit der Durchstechflasche auf den Kopf.<br><br>• **Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken und lassen Sie diese sich von alleine zurückbewegen,** während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt.<br><br>• **Ziehen Sie die Kolbenstange leicht nach unten,** um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen.<br><br>• **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.**<br><br>Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt zu viel Luft in der Spritze ist, injizieren Sie die Luft zurück in die Durchstechflasche.<br><br>• **Tippen Sie leicht an die Spritze,** während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen.<br><br>• **Drücken Sie** langsam **die Kolbenstange,** bis alle Luftblasen verschwunden sind. | |
| • **Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter** mit der Durchstechflasche **ab.**<br><br>• **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.**