

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoEight 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoEight 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoEight 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoEight 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoEight 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoEight 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

NovoEight 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 250 IU humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Po rozpuštění obsahuje přípravek NovoEight přibližně 62,5 IU/ml humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

NovoEight 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 500 IU humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Po rozpuštění obsahuje přípravek NovoEight přibližně 125 IU/ml humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

NovoEight 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 000 IU humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Po rozpuštění obsahuje přípravek NovoEight přibližně 250 IU/ml humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

NovoEight 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1 500 IU humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Po rozpuštění obsahuje přípravek NovoEight přibližně 375 IU/ml humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

NovoEight 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 2 000 IU humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Po rozpuštění obsahuje přípravek NovoEight přibližně 500 IU/ml humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

NovoEight 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 3 000 IU humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Po rozpuštění obsahuje přípravek NovoEight přibližně 750 IU/ml humánního koagulačního faktoru VIII (rDNA) turoctocogum alfa.

Účinnost (IU) se udává chromogenní metodou podle Evropského lékopisu (Ph. Eur). Specifická aktivita přípravku NovoEight je přibližně 8 300 IU/mg bílkoviny.

Turoktokog alfa (humánní koagulační faktor VIII (rDNA)) je čištěná bílkovina obsahující 1 445 aminokyselin s molekulovou hmotností asi 166 kDA. Je vyráběn rekombinantní DNA technologií z vaječnickových buněk čínského křečička (CHO buňky). Je vyroben bez přídavku jakékoliv bílkoviny lidského či zvířecího původu během kultivace buněk, čištění či konečné úpravy přípravku.

Turoktokog alfa je rekombinantní humánní koagulační faktor VIII se zkrácenou B-doménou (B-doména obsahuje 21 aminokyselin z přirozené B-domény) bez jakékoliv další změny v pořadí aminokyselin.

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 30,5 mg sodíku v jedné rekonstituované injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý nebo lehce nažloutlý prášek či drobná hmota.

Čirý a bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

NovoEight lze používat ve všech věkových skupinách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Monitorování léčby

V průběhu léčby je doporučeno provádět vhodné stanovení hladin faktoru VIII k určení podávané dávky a frekvence opakovaných aplikací. Jednotliví pacienti se mohou lišit ve své odpovědi na faktor VIII, což se projevuje různými poločasů a recovery. Dávka vycházející z tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou či nadváhou. Ve farmakokinetické studii s jednou dávkou u dospělých pacientů se maximální expozice (C_{max}) a celková expozice (AUC) zvyšovaly se zvyšujícím se indexem tělesné hmotnosti (BMI), což naznačuje, že může být nutné upravit dávku. U pacientů s podváhou ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) může být zapotřebí zvýšení dávky a u obézních pacientů ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) může být zapotřebí snížení dávky, avšak dostatečná data pro doporučení specifické úpravy dávky nejsou k dispozici, viz bod 5.2.

Zvláště v případě velkých chirurgických výkonů je nezbytné přesné monitorování substituční léčby prováděné pomocí koagulační analýzy (aktivity faktoru VIII v plazmě).

Při použití jednostupňového testu srážlivosti na základě tromboplastinového času (aPTT) *in vitro* ke stanovení aktivity faktoru VIII ve vzorcích krve pacientů mohou být výsledky aktivity faktoru VIII v plazmě významně ovlivněny jak typem činidla aPTT, tak referenčním standardem použitým v testu. Rovněž může dojít k významným nesrovnalostem u výsledků získaných jednostupňovým testem srážlivosti na základě tromboplastinového času (aPTT) a chromogenním testem podle Ph. Eur. To je mimořádně důležité při změně laboratoře a/nebo činidel použitých v testu.

Dávkování

Dávka a trvání substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a pacientově klinickém stavu.

Počet podávaných jednotek faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které odpovídají běžnému standardu WHO pro přípravky obsahující faktor VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě je vyjádřena buď v procentech (relativně k normální hladině v lidské plazmě) nebo v mezinárodních jednotkách (relativně k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru VIII je ekvivalentní množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba v případě potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že jedna mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu faktoru VIII v plazmě asi o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se vypočte podle následujícího vzorce:

Potřebný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) x požadovaný vzestup faktoru VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg na IU/dl).

Množství, které má být podáno, a frekvence podání mají být vždy přizpůsobeny klinické účinnosti v individuálním případě.

V případě následujících krvácivých příhod nemá v odpovídajícím období aktivita faktoru VIII klesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může být použita jako návod pro stanovení dávky při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro stanovení dávky při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech

Stupeň krvácení/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina FVIII (%) (IU/dl)	Četnost dávek (hodiny)/délka trvání léčby (dny)
<u>Krvácení</u>		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo do dutiny ústní	20–40	Opakovat každých 12–24 hodin. Nejméně 1 den, dokud nedojde k zástavě krvácení, indikované skončením bolestí, nebo ke zhojení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom	30–60	Opakovat infuzi každých 12–24 hodin po dobu 3–4 dnů nebo déle dokud bolest a akutní porucha funkce neustoupí
Život ohrožující krvácení	60–100	Opakovat infuze každých 8–24 hodin dokud nepomine ohrožení života
<u>Chirurgické zákroky</u>		
<i>Menší operace včetně vytržení zubu</i>	30–60	Každých 24 hodin, nejméně 1 den, až je dosaženo zhojení.
<u>Velké chirurgické výkony</u>	80–100 (před a po operaci)	Opakovat infuzi každých 8–24 hodin až do adekvátního zhojení poranění, pak pokračovat v léčbě nejméně dalších 7 dní k udržení

Stupeň krvácení/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina FVIII (%) (IU/dl)	Četnost dávek (hodiny)/délka trvání léčby (dny)
		aktivita faktoru VIII na 30-60 % (IU/dl)

Profylaxe

K dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A. Obvyklé doporučené dávky jsou 20–40 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti každý druhý den nebo 20–50 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti 3krát týdně. U dospělých a dospívajících (>12 let) lze aplikovat režim s méně častým podáváním přípravku (40–60 IU/kg každý třetí den nebo dvakrát týdně). V některých případech, zvláště u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Chirurgický zákrok

U pediatrických pacientů jsou omezené zkušenosti s chirurgickými zákroky.

Starší pacienti

U pacientů ve věku >65 let neexistují žádné zkušenosti.

Pediatrická populace

K dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů do 12 let se doporučují dávky 25–50 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti každý druhý den nebo 25–60 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti 3krát týdně. Pro pediatrické pacienty od 12 let jsou doporučené dávky shodné s doporučeními pro dospělé pacienty.

Způsob podání

Intravenózní podání

Doporučená rychlost infuze je u přípravku NovoEight 1–2 ml/min. Rychlost musí být stanovena tak, aby vyhovovala pacientovi.

Instrukce pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na křeččí bílkoviny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Při používání přípravku NovoEight se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce alergického typu. Přípravek obsahuje stopy křeččích bílkovin, jež mohou u některých pacientů vyvolat alergické reakce. Objeví-li se příznaky hypersenzitivity, musí být pacienti poučeni o tom, aby okamžitě přerušili léčbu tímto léčivým přípravkem a kontaktovali svého lékaře. Pacienti musí být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tlaku na hrudi, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku je nutno nasadit standardní lékařskou léčbu šokového stavu.

Inhibitory

Známou komplikací léčby u individuálních případů hemofilie A je vznik neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII. Tyto inhibitory jsou obvykle IgG imunoglobuliny působící proti koagulační aktivitě faktoru VIII. Jsou kvantitativně udávány v Bethesda jednotkách (BU) na jeden ml plazmy a zjišťované pomocí modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje po celý život, i když je toto riziko méně časté.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž nízký titr představuje menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru. Obecně všichni pacienti léčení přípravky obsahujícími koagulační faktor VIII musí být pečlivě sledováni z hlediska vzniku inhibitorů vhodnými klinickými vyšetřeními a laboratorními testy. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není dosaženo kontroly krvácení příslušnou dávkou, musí být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů, může být léčba faktorem VIII neúčinná, a je třeba zvážit jiné léčebné možnosti. Léčba takovýchto pacientů musí být prováděna lékařem se zkušeností v péči o pacienty s hemofilií a s inhibitory faktoru VIII.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba faktorem VIII zvyšovat kardiovaskulární riziko.

Komplikace spojené s použitím katetru

Pokud je požadováno použití centrálního žilního katetru (CVAD), je nutno zvážit riziko komplikací spojené s jeho použitím včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě katetru.

Důrazně se doporučuje, aby se při každém podání přípravku NovoEight pacientovi zaznamenal název a číslo šarže přípravku, aby se zachovala souvislost mezi pacientem a šarží léčivého přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená varování a preventivní opatření platí pro dospělé i děti.

Pomocné látky, se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 30,5 mg sodíku v jedné rekonstituované injekční lahvičce, což odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících humánní koagulační faktor VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem NovoEight nebyly prováděny žádné reprodukční studie na zvířatech. Na základě vzácného výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti týkající se použití faktoru VIII během těhotenství a kojení k dispozici. Z toho důvodu může být faktor VIII během těhotenství a kojení použit pouze, pokud je to jednoznačně indikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

NovoEight nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně byly pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, třesavku, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku,

hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tlak na prsou, brnění, zvracení, sípot) a mohou v některých případech vyústit v těžkou anafylaxi (včetně šoku).

Velmi vzácně byl pozorován vznik protilátek proti křeččím proteinům se spojenou hypersenzitivitou.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku NovoEight. Jestliže dojde ke vzniku těchto inhibitorů, projeví se to jako nedostačující klinická odpověď. V takových případech se doporučuje vyhledat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou klasifikovány dle Tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Frekvence ^a u PTPs	Frekvence ^a u PUPs	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté ^b	Velmi časté ^b	Inhibice faktoru VIII
Psychiatrické poruchy	Méně časté		Insomnie
Poruchy nervového systému	Méně časté		Bolest hlavy, závrať, pocit pálení
Srdeční poruchy	Méně časté		Sinusová tachykardie, akutní infarkt myokardu
Cévní poruchy	Méně časté		Hypertenze, lymfedém, hyperemie
		Časté	Zarudnutí, povrchová tromboflebitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Časté	Vyrážka, erytematózní vyrážka
	Méně časté		Vyrážka, lichenoidní keratóza, pocit pálení kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté		Muskuloskeletální ztuhlost, artropatie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest
		Časté	Hemartros, svalová hemoragie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Časté	Kašel
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté		Reakce v místě aplikace injekce ^c
		Časté	Pyrexie, erytém v místě katetru
Vyšetření	Méně časté		Únava, pocit horka, periferní edém, pyrexie
	Časté		Zvýšení jaterních enzymů ^d
Gastrointestinální poruchy		Časté	Pozitivní protilátky proti faktoru VIII
	Méně časté		Zrychlená srdeční frekvence
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Časté	Zvracení
	Časté		Podání nesprávné dávky
Problémy s přípravkem		Časté	Reakce spojená s infuzí
	Méně časté		Kontuze
		Časté	Sraženina ve zdravotnickém prostředku

- a Přepočteno na základě celkového počtu jednotlivých pacientů ve všech klinických studiích (301), z nichž 242 pacientů bylo již dříve léčených (PTPs) a 60 pacientů bylo dříve neléčených (PUPs).
- b Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A.
- c Reakce v místě aplikace injekce zahrnují erytém v místě vpichu, extravazáty v místě vpichu a svědění v místě vpichu.
- d Zvýšení jaterních enzymů zahrnuje alaninaminotransferázu, aspartátaminotransferázu, gamaglutamyltransferázu a bilirubin.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V průběhu všech klinických studií s přípravkem NovoEight u dříve léčených pacientů bylo celkem hlášeno 35 nežádoucích účinků u 23 z 242 pacientů léčených přípravkem NovoEight. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace injekce, podání nesprávné dávky a zvýšení jaterních enzymů. Z 35 nežádoucích účinků byly 2 hlášeny u jednoho z 31 pacientů do 6 let, žádný u pacientů ve věku 6 až ≤12 let, 1 příhoda byla hlášena u jednoho z 24 pacientů (12 až <18 let) a 32 bylo hlášeno u 21 ze 155 dospělých (≥18 let).

Pediatrická populace

V klinických studiích s 63 dříve léčenými pediatrickými pacienty v rozmezí 0 až 12 let a s 24 dospívajícími v rozmezí 12–18 let, kteří trpěli závažnou hemofilií A, nebyl nalezen žádný rozdíl v bezpečnostním profilu přípravku NovoEight mezi pediatrickými pacienty a dospělými.

V klinickém hodnocení s dříve neléčenými pacienty mezi 0 a 6 lety bylo celkem hlášeno 46 nežádoucích účinků u 33 pacientů z 60 léčených přípravkem NovoEight. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla inhibice faktoru VIII (viz bod 4.4). Vysoké riziko genetických mutací bylo identifikováno u 92,3 % z celkových 93,8 % pacientů s vysokým titrem potvrzených inhibitorů. S rozvojem inhibitorů nebyly významně spojeny žádné další faktory.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02BD02.

Mechanismus účinku

NovoEight obsahuje turoktog alfa – humánní koagulační faktor VIII (rDNA) se zkrácenou B-doménou. Tento glykoprotein má shodnou strukturu s humánním faktorem VIII, když je aktivován. Posttranslační modifikace jsou podobné modifikacím u molekul odvozených z plazmy. Sulfatační místo tyrosinu, jež je přítomno na Tyr1680 (přirozená plná délka) a jež je důležité pro vazbu na von Willebrandův faktor, je v molekule turoktog alfa plně sulfonované. Po podání infuze pacientovi s hemofilií se faktor VIII v krevním oběhu váže na endogenní von Willebrandův faktor. Komplex faktoru VIII s von Willebrandovým faktorem je tvořen 2 molekulami (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s odlišnými fyziologickými funkcemi. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivaci faktoru IX urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin pak konvertuje fibrinogen na fibrin a umožní tak tvorbu

sraženiny. Hemofilie A je na pohlaví vázaná dědičná porucha krevní srážlivosti, jejíž příčinou je snížená hladina faktoru VIII:C. Výsledkem je silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického zákroku. Při substituční léčbě se hladiny plazmatického faktoru VIII zvýší, tím dojde k dočasné úpravě deficitu faktoru a tím také k úpravě sklonu ke krvácení.

Je třeba zmínit, že roční míra krvácení (ABR) není srovnatelná mezi různými koncentracemi faktoru a mezi různými klinickými studii.

Klinická účinnost

Byly provedeny čtyři multicentrické, otevřené, nekontrolované studie za účelem vyhodnotit bezpečnost a účinnost přípravku NovoEight v prevenci a léčbě krvácení a během chirurgického zákroku u pacientů s těžkou hemofilií A (aktivita FVIII ≤ 1 %). Tři z těchto studií byly provedeny s již dříve léčenými pacienty a čtvrtá s pacienty dříve neléčenými. Do studií bylo zahrnuto 298 léčených pacientů; 175 dospívajících či dospělých pacientů bez inhibitorů ve věku od 12 let (≥ 150 dní léčby), 63 dříve léčených pediatrických pacientů bez inhibitorů do 12 let (≥ 50 dní léčby) a 60 dříve neléčených pacientů do 6 let.

188 z 238 dříve léčených pacientů pokračovalo v prodloužené studii bezpečnosti. Léčba přípravkem NovoEight byla prokázána jako bezpečná a měla předpokládaný hemostatický a preventivní účinek. Z 3 293 hlášených krvácivých příhod pozorovaných u 298 pacientů, bylo 2 902 (88,1 %) krvácení zastaveno 1–2 infuzemi přípravku NovoEight.

Tabulka 3 Spotřeba přípravku NovoEight a hemostatický výskyt úspěšnosti u dříve neléčených pacientů (PUP a dříve léčených pacientů (PTP))

	Mladší děti (0 – <6 let) PUP	Mladší děti (0 – <6 let) PTP	Starší děti (6 – <12 let) PTP	Dospívající (12 – <18 let) PTP	Dospělí (≥ 18 let) PTP	Celkem
Počet pacientů	60	31	32	24	151	298
Dávka použitá k prevenci na pacienta (IU/kg TH) Průměr (SD) Min ; Max	45,2 (14,4) 4,5 ; 363,8	41,5 (8,1) 3,4 ; 196,3	38,4 (9,4) 3,2 ; 62,5	28,5 (9,3) 17,4 ; 73,9	28,5 (8,3) 12,0 ; 97,4	32,8 (10,9) 3,2 ; 363,8
Dávka použitá k léčbě krvácení (IU/kg TH) Průměr (SD) Min ; Max	43,6 (15,2) 11,9 ; 118,9	44,0 (12,6) 21,4 ; 193,8	40,4 (10,5) 24,0 ; 71,4	29,3 (10,3) 12,4 ; 76,8	35,0 (12,3) 6,4 ; 104,0	37,5 (13,4) 6,4 ; 193,8
Výskyt úspěšnosti ^a %	87 %	92,2 %	88,4 %	85,1 %	89,6 %	88,9 %

TH: Tělesná hmotnost, SD: Směrodatná odchylka

^a Úspěšnost je definována buď jako „Výborná“ nebo „Dobrá“.

Předregistrační klinické údaje byly potvrzeny neintervenční peregistrační studii bezpečnosti provedenou s cílem poskytnout další dokumentaci o imunogenitě, účinnosti a bezpečnosti přípravku NovoEight v běžné klinické praxi. Celkem 68 dříve léčených pacientů (> 150 ED), z nichž 14 pacientů bylo <12 let a 54 pacientů bylo ≥ 12 let, dostávalo buď léčbu v případě potřeby (n = 5), nebo profylaktickou léčbu (n = 63) celkem po 87,8 pacientoroků a 8 967 ED.

Chirurgický výkon

Celkem bylo provedeno 30 chirurgických výkonů u celkem 25 pacientů, z nichž 26 bylo závažných, a 4 byly lehké. Hemostáza byla úspěšná ve všech případech a nebylo hlášeno žádné selhání léčby.

Data o indukci imunotolerance (ITI) byla shromážděna u pacientů s hemofilií A, u nichž se vyvinuly inhibitory proti faktoru VIII. Během klinického hodnocení u PUPs bylo 21 pacientů léčeno ITI a 18 (86 %) pacientů dokončilo ITI s negativním výsledkem testu inhibitoru.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické (PK) studie s přípravkem NovoEight byly prováděny po intravenózní aplikaci 50 IU/kg přípravku NovoEight u pacientů trpících závažnou hemofilií A (aktivita FVIII ≤ 1 %), kteří již byli dříve léčeni. Analýza vzorků plazmy byla prováděna jak pomocí jednostupňového koagulačního testu, tak chromogenním testem.

Analýza hodnocení přípravku NovoEight v testech FVIII:C byla vyhodnocena a porovnána s přípravkem dostupným na trhu, který obsahuje rekombinantní FVIII o plné délce. Studie prokázala srovnatelné a stabilní výsledky pro oba přípravky a rovněž to, že přípravek NovoEight může být spolehlivě měřen v plazmě, aniž by bylo zapotřebí speciálního standardu pro NovoEight.

Farmakokinetické parametry po jednorázové dávce přípravku NovoEight jsou shrnuty v tabulce 4 pro jednostupňový test srážlivosti a v tabulce 5 pro chromogenní test.

Tabulka 4 Farmakokinetické parametry po podání jednorázové dávky přípravku NovoEight (50 IU/kg) podle věku – jednostupňový test srážlivosti - průměr (SD)

Parametr	0 – <6 let	6 – <12 let	≥ 12 let
	n=14	n=14	n=33
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměr (SD)
Přírůstkové recovery (IU/dl)/(IU/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((IU*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{1/2}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (IU/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Průměrná doba setrvání v oběhu (hod.)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Zkratky: AUC = plocha pod časovým profilem aktivity faktoru VIII; CL = clearance; $t_{1/2}$ = terminální poločas rozpadu; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; C_{max} = maximální aktivita faktoru VIII.

Tabulka 5 Farmakokinetické parametry po podání jednorázové dávky přípravku NovoEight (50 IU/kg) podle věku - chromogenní test - průměr (SD)

Parametr	0 – <6 let	6 – <12 let	≥ 12 let
	n=14	n=14	n=33
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměr (SD)
Přírůstkové recovery (IU/dl)/(IU/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((IU*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{1/2}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (IU/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Průměrná doba setrvání v oběhu (hod.)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Zkratky: AUC = plocha pod časovým profilem aktivity faktoru VIII; CL = clearance; $t_{1/2}$ = terminální poločas rozpadu; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; C_{max} = maximální aktivita faktoru VIII.

Farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů do 6 let a pediatrických pacientů ve věku 6-12 let byly srovnatelné. Byly pozorovány některé odchylky ve farmakokinetických parametrech přípravku NovoEight mezi pediatrickými a dospělými pacienty. U pediatrických pacientů byly

nalezeny vyšší hodnoty CL a kratší $t_{1/2}$ ve srovnání s dospělými pacienty s hemofilií A, což může být částečně způsobeno známým vyšším plazmatickým objemem na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou (50 IU/kg) byla provedena u 35 pacientů s hemofilií (ve věku ≥ 18 let) v různých kategoriích indexu tělesné hmotnosti (BMI). Maximální expozice (C_{max}) a celková expozice (AUC) se zvyšují se zvyšujícím se BMI, což naznačuje, že u podváhy (BMI $< 18,5$ kg/m²) a obézních pacientů (BMI ≥ 30 kg/m²) může být nutné dávku upravit, viz bod 4.2.

Tabulka 6 Farmakokinetické parametry po podání jednorázové dávky přípravku NovoEight (50 IU/kg) podle skupin BMI^a - Jednostupňový test srážlivosti - průměr (SD)

PK parametr	Podváha n=5	Normální hmotnost n=7	Nadváha n=8	Třída obezity I n=7	Třída obezity II/III n=7
Přírůstková recovery (IU/dl)/(IU/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
AUC ((IU*h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,7 (1,79)	2,51 (0,63)
$t_{1/2}$ (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V_{ss} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C_{max} (IU/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Průměrná doba setrvání v oběhu (hod.)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

^a Skupiny BMI: Podváha: BMI $< 18,5$ kg/m², Normální hmotnost: BMI 18,5-24,9 kg/m², Nadváha: BMI 25-29,9 kg/m², Třída obezity I: BMI 30-34,9 kg/m², Třída obezity II/III: BMI ≥ 35 kg/m².

^b Pouze na základě 6 pacientů.

Tabulka 7 Farmakokinetické parametry po podání jednorázové dávky přípravku NovoEight (50 IU/kg) podle skupin BMI^a - chromogenní test - průměr (SD)

PK parametr	Podváha n=5	Normální hmotnost n=7	Nadváha n=7	Třída obezity I n=7	Třída obezity II/III n=7
Přírůstková recovery (IU/dl)/(IU/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((IU*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
$t_{1/2}$ (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V_{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C_{max} (IU/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Průměrná doba setrvání v oběhu (hod.)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a Skupiny BMI: Podváha: BMI $< 18,5$ kg/m², Normální hmotnost: BMI 18,5-24,9 kg/m², Nadváha: BMI 25-29,9 kg/m², Třída obezity I: BMI 30-34,9 kg/m², Třída obezity II/III: BMI ≥ 35 kg/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Chlorid sodný
Histidin
Sacharosa
Polysorbát 80
Methionin
Dihydrát chloridu vápenatého
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička:

30 měsíců při uchování v chladničce (2 °C – 8 °C).

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při:

- pokojové teplotě (≤ 30 °C) po jedno období nepřesahující 9 měsíců
nebo
- vyšší než pokojové teplotě (30 °C až do 40 °C) po jedno období nepřesahující 3 měsíce.

Jakmile byl přípravek jednou vyjmut z chladničky, nesmí tam již být vrácen zpět.

Poznačte si prosím na krabici datum zahájení a teplotu, při které přípravek uchováváte.

Po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu:

- 24 hodin při uchování při teplotě 2 °C – 8 °C
- 4 hodin při uchování při teplotě 30 °C u přípravku, který byl uchováván jedno období nepřesahující 9 měsíců při pokojové teplotě (≤ 30 °C)
- 4 hodin při uchování při teplotě až do 40 °C u přípravku, který byl uchováván jedno období nepřesahující 3 měsíce při vyšší než pokojové teplotě (30 °C až do 40 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Normálně tato doba nemá být delší, než je uvedeno výše, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Veškerý nepoužitý rekonstituovaný léčivý přípravek, který byl uchováván při pokojové teplotě (≤ 30 °C) nebo až do 40 °C déle než 4 hodiny, musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání tohoto léčivého přípravku při pokojové teplotě ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) nebo až do $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a podmínky uchovávání po jeho rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení přípravku NovoEight 250 IU, 500 IU, 1 000 IU, 1 500 IU, 2 000 IU a 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok obsahuje:

- 1 skleněnou injekční lahvičku (sklo třídy I) s práškem opatřenou chlorobutylovou pryžovou zátkou
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky k rozpuštění
- 1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 4 ml rozpouštědla s polypropylenovým uzávěrem zpětného chodu, bromobutylovým pryžovým pístem a uzávěrem injekční stříkačky s bromobutylovou zátkou.
- 1 nástavec pístu (zhotovený z polypropylenu)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

NovoEight je určen k intravenóznímu podání po rekonstituci prášku v rozpouštědle dodávaném v injekční stříkačce. Po rekonstituci je roztok čirý či lehce opalescentní. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalený či obsahuje usazeniny.

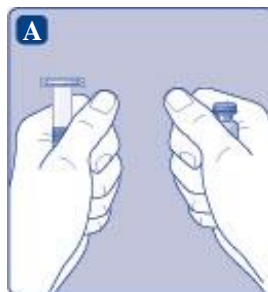
Budete také potřebovat infuzní soupravu (infuzní set a jehlu s křídélky), sterilní alkoholové tampony, gázové polštářky a náplasti. Tyto pomůcky nejsou součástí balení přípravku NovoEight.

Vždy dodržujte aseptickou techniku.

Rekonstituce

A)

Vyjměte injekční lahvičku, adaptér injekční lahvičky a předplněnou injekční stříkačku z krabičky. Nástavec pístu ponechte zatím v krabičce. Zahřejte injekční lahvičku a předplněnou injekční stříkačku na pokojovou teplotu. Můžete to udělat tak, že je podržíte v ruce, dokud nemají stejnou teplotu jako vaše dlaně. Jiné způsoby ohřátí injekční lahvičky a předplněné injekční stříkačky nepoužívejte.



B)

Odstraňte plastové víčko z injekční lahvičky. Pokud je víčko uvolněné nebo chybí, injekční lahvičku nepoužívejte. Pryžovou zátku injekční lahvičky očistěte sterilním alkoholovým tamponem a nechte ji před použitím několik sekund na vzduchu oschnout.



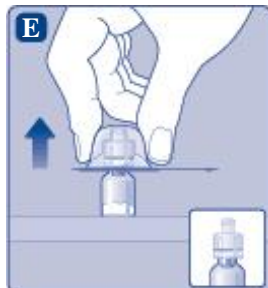
C)
Sejměte ochranný papír z adaptéru injekční lahvičky. Pokud ochranný papír není zcela zatavený nebo je protržený, adaptér injekční lahvičky nepoužívejte. Nevyjímejte adaptér injekční lahvičky prsty z ochranného víčka.



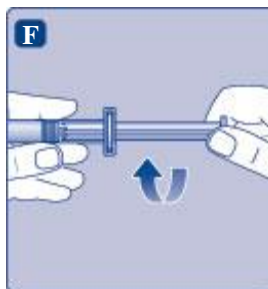
D)
Otočte ochranné víčko a nasadte adaptér na injekční lahvičku. Jakmile jste adaptér na injekční lahvičku nasadili, již ho z ní neodstraňujte.



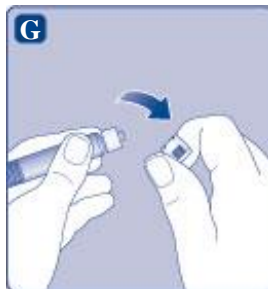
E)
Lehce stiskněte ochranné víčko mezi palcem a ukazováčkem, jak je patrné z obrázku. Sejměte ochranné víčko z adaptéru injekční lahvičky.



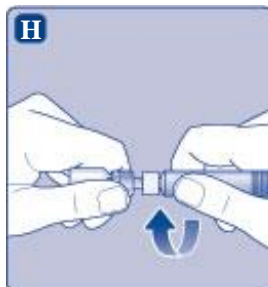
F)
Pevně uchopte nástavec pístu za širší konec a okamžitě ho našroubujte po směru hodinových ručiček na píst uvnitř předplněné injekční stříkačky, dokud nepocítíte odpor.



G)
Odstraňte ochranné víčko z předplněné injekční stříkačky ohnutím směrem dolů tak, aby se porušila perforace. Dbejte, abyste se nedotkli prsty hrotu injekční stříkačky pod jejím ochranným víčkem.



H)
Našroubujte předplněnou injekční stříkačku bezpečně na adaptér injekční lahvičky, dokud nepocítíte odpor.



I)
Držte předplněnou injekční stříkačku lehce nakloněnou s injekční lahvičkou směřující dolů. Stisknutím nástavce pístu vstříkněte všechno rozpouštědlo do injekční lahvičky.



J)
Nechte nástavec pístu zcela stlačený a jemným kroužením injekční lahvičkou rozpustíte všechny prášek. Injekční lahvičkou netřepejte, mohlo by to způsobit napěnění.



Doporučuje se použít NovoEight okamžitě po rekonstituci. Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

Pokud je zapotřebí větší dávky, opakujte kroky A až J s dalšími injekčními lahvičkami, adaptéry injekčních lahviček a předplněnými injekčními stříkačkami.

Aplikace rekonstituovaného roztoku

K)
Ponechte nástavec pístu zcela stlačený. Otočte injekční stříkačku tak, aby nasazená injekční lahvička byla dnem vzhůru. Uvolněte nástavec pístu a nechte ho samovolně vrátit se zpět. Tím se rekonstituovaný roztok natáhne do injekční stříkačky. Lehkým vytažením pístu směrem dolů pak zajistíte, že se do injekční stříkačky natáhne všechny roztok.



V případě, že potřebujete pouze část obsahu injekční lahvičky, použijte stupnici na injekční stříkačce, abyste si ověřili, že jste natáhli tolik vzniklého roztoku, kolik Vám doporučil lékař či zdravotní sestra.

Stále držte injekční lahvičku dnem vzhůru a jemně poklepejte na injekční stříkačku, aby se vzduchové bubliny nashromáždily nahoře. Pomalu zatlačte na nástavec pístu, dokud všechny vzduchové bubliny neuniknou.

- L)
Odšroubujte adaptér s injekční lahvičkou.



NovoEight je nyní připraven k aplikaci. Určete vhodné místo a pomalu aplikujte NovoEight do žíly v průběhu 2 až 5 minut.

Likvidace

Po aplikaci bezpečně zlikvidujte veškerý nepoužitý roztok přípravku NovoEight, injekční stříkačku s infuzní soupravou, injekční lahvičku s adaptérem a ostatní odpad dle doporučení lékárníka.

Nevhazujte do běžného domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

NovoEight 250 IU
EU/1/13/888/001

NovoEight 500 IU
EU/1/13/888/002

NovoEight 1 000 IU
EU/1/13/888/003

NovoEight 1 500 IU
EU/1/13/888/004

NovoEight 2 000 IU
EU/1/13/888/005

NovoEight 3 000 IU
EU/1/13/888/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. listopadu 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 30. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2020

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.