

NovoEight

M R F

Novo Nordisk

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1500 IE

(Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.)

Hemostatika, koagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:

Turoktokog alfa

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

NovoEight pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE och 3000 IE

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

Texten är baserad på produktresumé: 10/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Indikationer

Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

NovoEight kan användas till alla åldersgrupper.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnena.

Känd allergi mot hamsterproteiner.

Dosering

Behandling ska vara under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Övervakning av behandling

Under pågående behandling rekommenderas bestämning av faktor VIII-nivåer, med lämpligt test, som vägledning till den dos som ska administreras och frekvensen av upprepade injektioner. Enskilda patienter kan svara olika på behandling med faktor VIII, uppvisa olika halveringstider och utbyte. Dos baserat på kroppsvikt kan kräva justering hos underviktiga och överviktiga patienter. Maximal exponering (C_{max}) och total exponering (AUC) ökade med stigande BMI (body mass index) i en farmakokinetisk enkeldosstudie hos vuxna patienter vilket indikerar att dosjustering kan krävas. En dosökning kan krävas för underviktiga patienter ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) och en dosminskning kan krävas för patienter med fetma ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) men det är otillräckliga data för att rekommendera specifika dosjusteringar.

I synnerhet vid större kirurgiska ingrepp är noggrann kontroll av substitutionsterapin med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) nödvändig.

Vid användning av ett *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baserad enstegs koagulationstest för bestämning av faktor VIII-aktivitet i patienters blodprov, kan resultaten av faktor VIII-aktiviteten i plasma påverkas signifikant av både aPTT-reagenstypen och referensstandarderna som används i testet. Det kan även vara signifikanta skillnader mellan testresultaten som erhålls med aPTT-baserad enstegs koagulationstest och den kromogena metoden enligt Ph. Eur. Detta är särskilt viktigt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingens längd beror på faktor VIII-bristens allvarlighetsgrad, på blödningens plats och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter av faktor VIII som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), som relaterar till gällande WHO-standard för faktor VIII-preparat. Aktiviteten av faktor VIII i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En internationell enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet är likvärdig med mängden av faktor VIII i en ml plasma från en frisk människa.

Behandling vid behov

Beräkning av den erforderliga dosen av faktor VIII baserar sig på att man empiriskt funnit att 1 internationell enhet (IE) av faktor VIII per kg kroppsvikt höjer plasmans faktor VIII-aktivitet med 2 IE/dl. Den erforderliga dosen beräknas med följande formel:

Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) × önskad ökning av faktor VIII (% eller IE/dl) × 0,5 (IE/kg per IE/dl).

Mängden som ska administreras och administreringsintervallet bör alltid justeras efter klinisk effekt i varje enskilt fall.

Vid nedan angivna blödningar bör faktor VIII-aktiviteten inte falla under angivna plasmanivåer (% av normal eller IE/dl) för motsvarande period. Tabellen nedan kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och vid kirurgiska ingrepp:

Tabell 1 Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Nödvändig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20–40	Upprepa var 12:e till 24:e timme under minst 1 dag tills blödningen är under kontroll (indikerad av upplevd smärta) eller läkning har uppnåtts
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme i 3–4 dagar eller längre tills smärta och akut funktionsnedsättning försvunnit
Livshotande blödningar	60–100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet övervunnits

Kirurgi		
<i>Mindre ingrepp, inklusive tandutdragning</i>	30–60	Var 24:e timme under minst 1 dygn tills läkning har uppnåtts
<i>Större ingrepp</i>	80–100 (pre- och postoperativa)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat sårläggning uppnåtts. Därefter behandling i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor VIII-nivå på 30–60% (IE/dl)

Profylax

Som långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med svår hemofili A är den vanliga dosen 20–40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt varannan dag eller 20–50 IE faktor VIII per kg kroppsvikt 3 gånger i veckan. Hos vuxna och ungdomar (>12 år) kan en mindre frekvent regim (40–60 IE/kg var tredje dag eller två gånger i veckan) vara tillämplig. I några fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

Kirurgi

Erfarenhet av användning vid kirurgi på barn är begränsad.

Äldre

Erfarenhet av användning till patienter över 65 år saknas.

Pediatrisk population

För långtidsprofylax mot blödningar hos patienter under 12 år rekommenderas doser på 25–50 IE faktor VIII per kg kroppsvikt varannan dag eller 25–60 IE faktor VIII per kg kroppsvikt 3 gånger i veckan. För pediatriska patienter över 12 år rekommenderas samma dos som till vuxna.

Administreringssätt
Intravenös användning.

Rekommenderad infusionshastighet för NovoEight är 1–2 ml/minut. Hastigheten ska anpassas med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner mot NovoEight av allergisk typ kan förekomma. Läkemedlet innehåller spår av hamsterprotein, som hos vissa patienter kan orsaka allergiska reaktioner. Om symtom på överkänslighet uppstår, bör patienten tillrådas att genast upphöra med att använda läkemedlet och kontakta läkare. Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, generaliserad urticaria, trånghet i bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av chock ska riktlinjer för chockterapi följas.

Inhibitorer

Bildandet av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande aktiviteten av faktor VIII, som kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med hjälp av det modifierade Bethesda-testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, med störst risk inom de 50 första exponeringsdagarna men fortsätter hela livet även om risken är mindre vanlig.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer, utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

Generellt bör patienter som behandlats med koagulationsfaktor VIII övervakas noggrant för utveckling av inhibitorer med hjälp av lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om inte förväntad nivå av faktor VIII-aktivitet i plasma uppnås eller om blödningen inte kan kontrolleras med lämplig dos bör test av förekomst av inhibitorer utföras. Hos patienter med höga nivåer av inhibitorer har behandling med faktor VIII eventuellt ingen effekt och andra behandlingsmöjligheter bör övervägas. Behandling av sådana patienter bör skötas av läkare med erfarenhet av patienter med hemofili och faktor VIII inhibitorer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer, kan substitutionsbehandling med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateter-relaterade komplikationer

Om tillbehör till central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer inkluderande lokala infektioner, bakteriemi och trombos på stället för katetern beaktas.

Varje gång NovoEight administreras till en patient bör preparatets namn och satsnummer registreras så att det finns en länk mellan patient och läkemedlets satsnummer.

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

Om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 30,5 mg natrium per beredd injektionsflaska, vilket motsvarar 1,5% av det dagliga maximala intaget på 2,0 g natrium för en vuxen enligt WHO:s rekommendationer.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor-VIII (rDNA) produkter och andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med NovoEight. Då hemofili A är mycket sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under graviditet och amning. Därför ska faktor VIII användas under graviditet och amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Amning

Då hemofili A är mycket sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under amning. Därför ska faktor VIII användas under amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Trafik

NovoEight har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, blodvallningar, generaliserad urticaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, trånghet i bröstet, stickningar, kräkning, väsande andning) har observerats i sällsynta fall och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein med tillhörande överkänslighetsreaktioner observerats.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive NovoEight. Om sådana inhibitorer uppstår kan tillståndet manifesteras som ett otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall bör ett specialiserat hemofilicenter kontaktas.

Biverkningslista i tabellform

Nedan tabell följer klassificeringen av organsystem enligt MedDRA (System Organ Class, SOC och Preferred Term Level).

Frekvenser anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvensen av biverkningar i kliniska prövningar

Organsystem	Frekvens ^a i PTP	Frekvens ^a i PUP	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga ^b	Mycket vanliga ^b	Inhiberande FVIII-antikroppar
Psykiska störningar	Mindre vanliga		Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga		Huvudvärk, yrsel, brännande känsla
Hjärtat	Mindre vanliga		Sinustakykardi, akut hjärtinfarkt
Blodkärl	Mindre vanliga		Hypertoni, lymfödem, hyperemi
		Vanliga	Rodnad, ytlig tromboflebit
Hud och subkutan vävnad		Vanliga	Hudutslag, hudrodnad
	Mindre vanliga		Hudutslag, likenoid keratos, brännande känsla i huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga		Muskuloskeletalt stelhet, artropati, smärta i extremiteterna, muskuloskeletalt smärta
		Vanliga	Hemartros, muskelhemoragi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Vanliga	Hosta
Allmänna symtom och/eller symtom vid injektionsstället	Vanliga		Reaktioner på injektionsstället ^c
		Vanliga	Feber, erytem på kateterstället
	Mindre vanliga		Trötthet, värmekänsla, perifert ödem, feber
Undersökningar	Vanliga		Förhöjda leverenzymvärden ^d
		Vanliga	Anti-faktor VIII antikropps positiv
	Mindre vanliga		Ökad hjärtfrekvens
Magtarmkanalen		Vanliga	Kräkning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga		Felaktig dos administrerad
		Vanliga	Infusionsrelaterade reaktioner
	Mindre vanliga		Kontusion
Produktproblem		Vanliga	Trombos i utrustningen

^a Beräknad baserat på totalt antal unika patienter i alla kliniska prövningar (301), av vilka 242 var patienter som tidigare behandlats (PTP) och 60 var tidigare obehandlade patienter (PUP).

^b Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A.

^c Reaktionen på injektionsstället omfattar erytem, extravasation och klåda.

^d I förhöjda leverenzymvärden ingår alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gamma-glutamyltransferas (gamma-GT) och bilirubin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I samtliga kliniska studier av NovoEight hos tidigare behandlade patienter rapporterades totalt 35 biverkningar hos 23 av totalt 242 patienter exponerade för NovoEight. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner på injektionsstället, administrering av felaktig dos och förhöjda leverenzymvärden. Av de 35 biverkningarna rapporterades 2 hos 1 av 31 patienter under 6 år, ingen bland patienter 6–12 år, 1 händelse hos 1 av 24 patienter (12 till <18 år) samt 32 hos 21 av 155 vuxna patienter (≥18 år).

Pediatrisk population

I kliniska prövningar på 63 tidigare behandlade barn mellan 0–12 år och 24 ungdomar mellan 12–18 år med allvarlig hemofili A sågs ingen skillnad i säkerhetsprofilen för NovoEight för den pediatrika populationen jämfört med vuxna.

I prövningen med tidigare obehandlade patienter, mellan 0 och 6 års ålder, rapporterades totalt 46 biverkningar hos 33 av 60 patienter exponerade för NovoEight. Den vanligast rapporterade biverkningen var inhiberande Faktor VIII-antikroppar. Genetiska mutationer med hög risk identifierades i 92,3% totalt och 93,8% av inhibitorer med bekräftad hög titer. Inga andra faktorer var signifikant förknippade med utvecklingen av inhibitorer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga överdoseringssymtom har rapporterats för rekombinant koagulationsfaktor VIII.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

NovoEight innehåller turoktokog alfa, en human koagulationsfaktor VIII (rDNA) med trunkerad B-domän. Detta glykoprotein har samma struktur som human faktor VIII när den aktiverats och liknande posttranslationella modifieringar som hos den plasmaframställda molekylen. Det sulfateringsställe i tyrosin som finns vid Tyr1680 (endogen full-längd), vilket är viktigt för bindning till von Willebrand-faktorn, har visats vara helt sulfaterat i turoktokog alfa molekylen. Vid infusion till en hemofilipatient binds turoktokog alfa till endogen von Willebrand-faktor som finns i patientens cirkulation. Faktor VIII/von Willebrand-komplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrand-faktor) med olika fysiologiska

funktioner. Aktiverad faktor VIII fungerar som en co-faktor för aktiverad faktor IX, vilken påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur omvandlar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och resulterar i rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av en oavsiktlig skada eller kirurgiskt trauma. Med substitutionssterapi ökar plasmanivåerna av faktor VIII och möjliggör genom detta en tillfällig korrigerande av faktor VIII-bristen och blödningstendenserna. Notera att annualiserad blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Klinisk effekt

I fyra öppna, icke-kontrollerade multicenterstudier har säkerhet och effekt av NovoEight vid förebyggande och behandling av blödningar samt vid användning under kirurgi studerats hos patienter med allvarlig hemofili A (FVIII-aktivitet $\leq 1\%$). Tre av dessa prövningar utfördes på tidigare behandlade patienter och den fjärde på tidigare obehandlade patienter. I prövningarna ingick 298 exponerade patienter; 175 ungdomar eller vuxna patienter utan inhibitorer från 12 års ålder (≥ 150 exponeringsdagar), 63 tidigare behandlade pediatrika patienter utan inhibitorer under 12 år (≥ 50 exponeringsdagar) och 60 tidigare obehandlade patienter under 6 års ålder. 188 av 238 tidigare behandlade patienter fortsatte in i en säkerhetsstudie. Behandling med NovoEight var säker och hade avsedd hemostatisk och profylaktisk effekt. Av de 3 293 rapporterade blödningarna som observerades hos 298 av patienterna var 2 902 (88,1%) under kontroll efter 1–2 infusioner NovoEight.

Tabell 3 Konsumtion av NovoEight och frekvens för framgångsrik hemostatisk behandling hos tidigare obehandlade patienter (PUP) och tidigare behandlade patienter (PTP)

	Yngre barn (0 till <6 år) PUP	Yngre barn (0 till <6 år) PTP	Äldre barn (6 till <12 år) PTP	Ungdomar (12 till <18 år) PTP	Vuxna (≥ 18 år) PTP	Totalt
Antal patienter	60	31	32	24	151	298
Dos använd för profylax pe r patient (IE/kg kroppsvikt) Medelvärde (SD)	45,2 (14,4)	41,5 (8,1)	38,4 (9,4)	28,5 (9,3)	28,5 (8,3)	32,8 (10,9)
Min. ; Max.	4,5 ; 363,8	3,4 ; 196,3	3,2 ; 62,5	17,4 ; 73,9	12,0 ; 97,4	3,2 ; 363,8
Dos använd för behandling av blödning (IE/kg kroppsvikt) Medelvärde (SD)	43,6 (15,2)	44,0 (12,6)	40,4 (10,5)	29,3 (10,3)	35,0 (12,3)	37,5 (13,4)
Min. ; Max.	11,9 ; 118,9	21,4 ; 193,8	24,0 ; 71,4	12,4 ; 76,8	6,4 ; 104,0	6,4 ; 193,8
Framgångsrik behandling Frekvens ^a %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

SD: standardavvikelse

^a Framgångsrik definieras som antingen "Utmärkt" eller "Bra".

Kliniska data från före läkemedlet godkännts bekräftades av en icke-interventionell säkerhetsstudie som utfördes efter det att läkemedlet godkännts för att tillhandahålla ytterligare dokumentation om immunogeniciteten, effekten och säkerheten hos NovoEight i rutinmässig klinisk praxis. Totalt ingick 68 tidigare behandlade patienter (> 150 ED), varav 14 patienter var <12 år och 54 patienter ≥12 år, som fick antingen behandling vid behov (N = 5) eller profylaktisk (N = 63) behandling i totalt 87,8 patientår och 8967 EDs.

Kirurgi

Totalt 30 kirurgiska ingrepp utfördes på 25 patienter av vilka 26 var större ingrepp och 4 var mindre. Framgångsrik hemostas erhöles vid alla ingrepp och ingen misslyckad behandling rapporterades.

Data på induktion av immuntolerans (ITI) har samlats in hos patienter med hemofili A som hade utvecklat inhibitorer mot faktor VIII. Under klinisk studie hos PUP behandlades 21 patienter med ITI och 18 (86%) patienter avslutade ITI med ett negativt inhibitortestresultat.

Farmakokinetik

Samtliga farmakokinetiska (PK) studier med NovoEight utfördes efter intravenös administrering av 50 IE/kg NovoEight på tidigare behandlade patienter med allvarlig hemofili A (FVIII ≤ 1%). Analys av plasmaproov utfördes med både enstegs koagulationstest och kromogena substratmetod.

Hur NovoEight uppträder vid FVIII:C bestämningar utvärderades och jämfördes med ett marknadsfört s k full-längd rekombinant faktor VIII-preparat. Studien visade att resultaten för preparaten var jämförbara och konsekventa och att NovoEight därmed kan bestämmas i plasma på ett tillförlitligt sätt och att egen separat NovoEight standard inte är nödvändig.

Farmakokinetiska parametrar för NovoEight vid enkeldos-administrering anges i tabell 4 vid bestämning med enstegs koagulationstest och i tabell 5 vid bestämning med kromogen substratmetod.

Tabell 4 Farmakokinetiska parametrar (enkeldos) för NovoEight (50 IE/kg) efter ålder - enstegs koagulationstest - Medelvärde (SD)

Parameter	0 till <6 år	6 till <12 år	≥12 år
	n=14	n=14	n=33
Inkrementellt utbyte (IE/dl)/(IE/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((IE×h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
Clearance (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} (IE/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
MRT (h) (Mean residence time)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Förkortningar: AUC = arean under faktor VIII-aktivitetens tidsprofil; t_{1/2} = terminal halveringstid;

V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state; C_{max} = maximal faktor VIII-aktivitet

Tabell 5 Farmakokinetiska parametrar (enkeldos) för NovoEight (50 IE/kg) efter ålder - kromogen substratmetod - Medelvärde (SD)

Parameter	0 till <6 år	6 till <12 år	≥12 år
	n=14	n=14	n=33
Inkrementellt utbyte (IE/dl)/(IE/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((IE×h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
Clearance (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} (IE/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
MRT (h) (Mean residence time)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Förkortningar: AUC = arean under faktor VIII-aktivitetens tidsprofil; t_{1/2} = terminal halveringstid;

V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state; C_{max} = maximal faktor VIII-aktivitet

De farmakokinetiska parametrarna för barn < 6 år och barn 6 till <12 år var jämförbara. Viss variation i de farmakokinetiska parametrarna för NovoEight observerades mellan pediatrika och vuxna patienter. Den högre clearance och kortare halveringstid som sågs hos pediatrika jämfört med vuxna patienter med hemofili A, kan delvis bero på känd större plasmavolym per kg kroppsvikt hos yngre patienter.

En farmakokinetisk enkeldos studie (50 IE/kg) utfördes med 35 hemofili-patienter (≥ 18 år) i olika BMI-kategorier. Den maximala exponeringen (C_{max}) och den totala exponeringen (AUC) ökade med stigande BMI vilket indikerade att dosjustering kan krävas för underviktiga (BMI<18,5 kg/m²) och patienter med fetma (BMI≥30 kg/m²).

Tabell 6 Farmakokinetiska parametrar (enkeldos) för NovoEight (50 IE/kg) efter BMI-klasser^a - enstegs koagulationstest - Medelvärde (SD)

PK parameter	Undervikt N=5	Normal vikt N=7	Övervikt N=8	Fetma klass I N=7	Fetma klass II/III N=7
Inkrementellt utbyte (IE/dl)/(IE/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
AUC ((IE×h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
Clearance (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (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} (IE/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
MRT (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

(Mean residence time)					
-----------------------	--	--	--	--	--

^a BMI-grupper: Undervikt: BMI <18,5 kg/m², Normal vikt: BMI 18,5-24,9 kg/m², Övervikt: BMI 25-29,9 kg/m², Fetma klass I: BMI 30-34,9 kg/m², Fetma klass II/III: BMI ≥35 kg/m².

^b Baserat endast på 6 patienter.

Tabell 7 Farmakokinetiska parametrar (enkeldos) för NovoEight (50 IE/kg) efter BMI-klasser^a – kromogen substratmetod - Medelvärde (SD)

PK parameter	Undervikt N=5	Normal vikt N=7	Övervikt N=9	Fetma klass I N=7	Fetma klass II/III N=7
Inkrementellt utbyte (IE/dl)/(IE/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((IE*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
Clearance (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} (IE/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
MRT (h) (Mean residence time)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a BMI-grupper: Undervikt: BMI <18,5 kg/m², Normal vikt: BMI 18,5-24,9 kg/m², Övervikt: BMI 25-29,9 kg/m², Fetma klass I: BMI 30-34,9 kg/m², Fetma klass II/III: BMI ≥35 kg/m².

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

NovoEight 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Efter beredning innehåller NovoEight cirka 62,5 IE/ml human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

NovoEight 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Efter beredning innehåller NovoEight cirka 125 IE/ml human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

NovoEight 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Efter beredning innehåller NovoEight cirka 250 IE/ml human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

NovoEight 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 1500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Efter beredning innehåller NovoEight cirka 375 IE/ml human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

NovoEight 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 2000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Efter beredning innehåller NovoEight cirka 500 IE/ml human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

NovoEight 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 3000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Efter beredning innehåller NovoEight cirka 750 IE/ml human koagulationsfaktor VIII (rDNA), turoktokog alfa.

Styrkan (IE) har bestämts med kromogen substratmetod enligt den Europeiska farmakopén (Ph. Eur). Den specifika aktiviteten av NovoEight är cirka 8 300 IE/mg protein.

Turoktokog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) är ett renat protein som har 1 445 aminosyror med en molekylmassa på cirka 166 kDA. Det framställs genom rekombinant-DNA teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) utan tillsats av några human- eller animalderiverade proteiner i cellodlingsprocessen, reningen eller den slutliga beredningen.

Turoktokog alfa är en rekombinant human koagulationsfaktor VIII med trunkerad B-domän (B-domän med 21 aminosyror av s k vild typ) utan några andra modifieringar i aminosyresekvensen.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 30,5 mg natrium per beredd injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid

L-histidin

Sackaros

Polysorbat 80

L-metionin

Kalciumkloriddihydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Spädningsvätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Turoctokog alfa

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

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Turoctocog alfa is a polypeptide and thereby exempted from the guideline.

Consequently, an environmental risk assessment of the drug is not required.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

30 månader vid förvaring i kylskåp (2°C–8°C).

Under hållbarhetstiden kan läkemedlet förvaras:

- i rumstemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) under en enda sammanhängande period på högst 9 månader

eller

- över rumstemperatur (30°C upp till 40°C) under en enda sammanhängande period på högst 3 månader.

När läkemedlet har tagits ut från kylskåpet får det inte sättas tillbaka i kylskåpet igen.

Anteckna datum för när förvaringen påbörjas samt förvaringstemperaturen på ytterkartongen.

Efter beredning av lösning:

Efter beredning har kemisk och fysikalisk hållbarhet påvisats i:

- 24 timmar vid förvaring i 2°C – 8°C
- 4 timmar vid förvaring i 30°C , för läkemedel som har förvarats i en enda sammanhängande period på högst 9 månader vid rumstemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- 4 timmar vid förvaring upp till 40°C , för läkemedel som har förvarats i en enda sammanhängande period på högst 3 månader över rumstemperatur (30°C upp till 40°C).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används genast ansvarar användaren för lagringstid och förvaringsförhållanden och dessa ska normalt inte överskrida det som anges ovan, såvida inte beredning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Beredd lösning förvarad i rumstemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) eller upp till 40°C i mer än 4 timmar ska kasseras.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Anvisningar för förvaring i rumstemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) eller upp till 40°C och förvaringsanvisningar efter beredning finns under hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktion

NovoEight administreras intravenöst efter upplösning av pulvret med spädningsvätskan som finns i sprutan. Efter beredning är lösningen klar eller något oklar. Använd inte lösningar som är grumliga eller har fällningar.

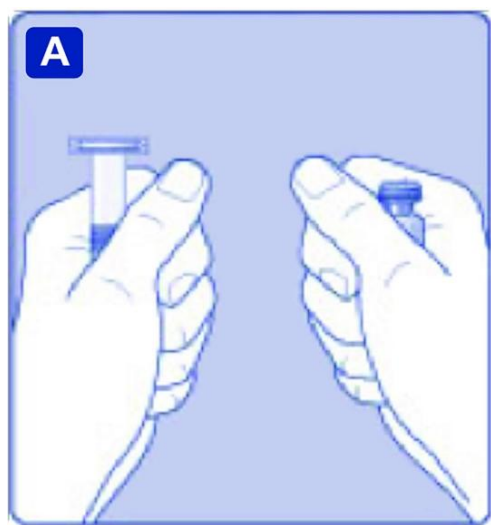
För beredning behövs också ett infusionsset (slang med butterflynål), sterila desinfektionstorkar, kompresser och plåster. Detta ingår inte i förpackningen med NovoEight.

Tillämpa alltid aseptisk teknik.

Beredning

A)

Ta ut injektionsflaskan, adaptern och den förfyllda sprutan ur kartongen. Låt kolvstången ligga kvar orörd i kartongen. Låt injektionsflaskan och den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur. Du kan göra detta genom att hålla dem i händerna tills de känns lika varma som dina händer. Gör inte på något annat sätt för att värma injektionsflaskan och den förfyllda sprutan.



B)

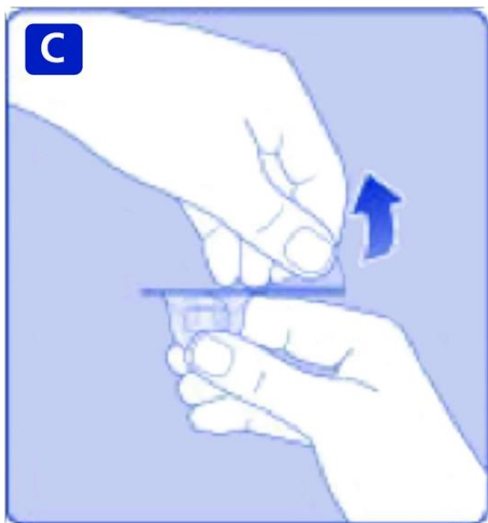
Ta av plastlocket från injektionsflaskan. Om locket sitter löst eller saknas ska injektionsflaskan inte användas. Torka av injektionsflaskans gummiförslutning med en steril desinfektionstork och låt den torka några sekunder före användning.



C)

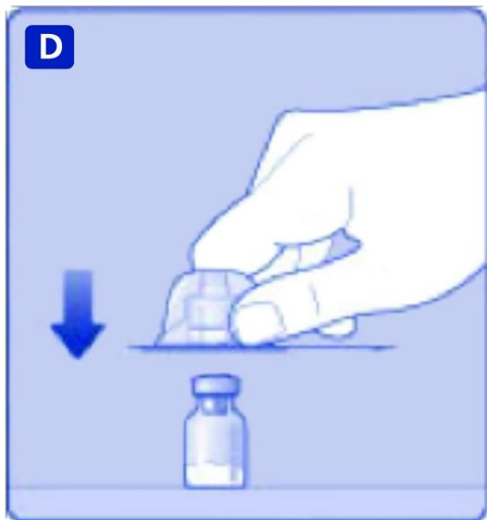
Ta av skyddspappret från adaptern. Om skyddspappret inte sluter helt tätt eller är trasigt ska adaptern inte användas.

Ta inte ut adaptern ur skyddshöljet med fingrarna.



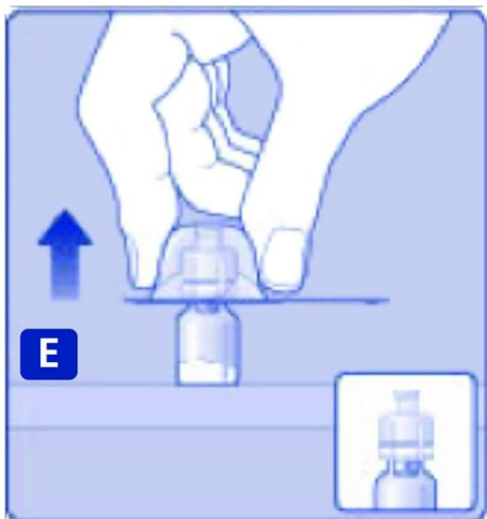
D)

Vänd på skyddshöljet och snäpp på adaptern på injektionsflaskan. När det väl sitter på ska du inte ta bort adaptern från injektionsflaskan.



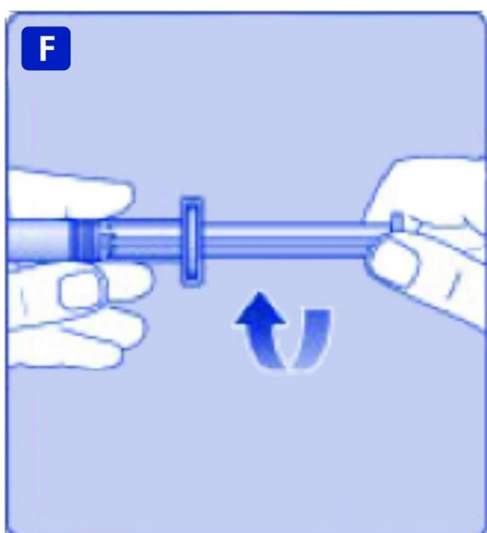
E)

Tryck lätt på skyddshöljet med tummen och pekfingret som bilden visar. Ta bort skyddshöljet från adaptern.



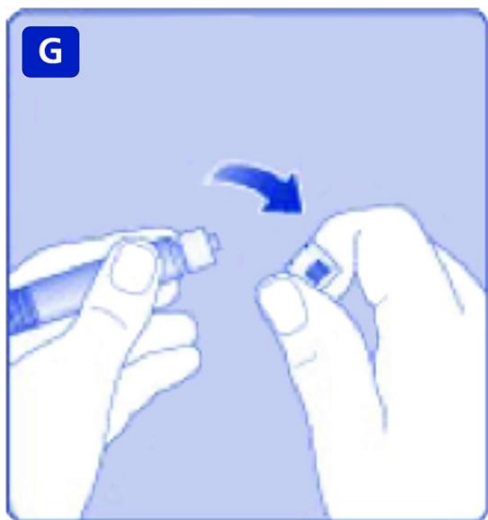
F)

Ta tag i kolvstången i den breda änden och sätt genast ihop den med sprutan genom att skruva in den medurs i den förfyllda sprutans gummikolv tills motstånd känns.

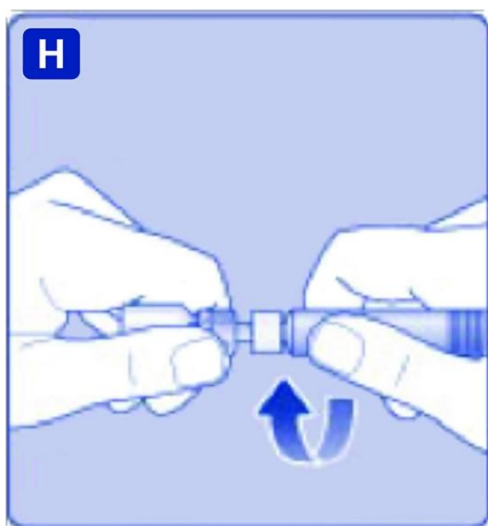


G)

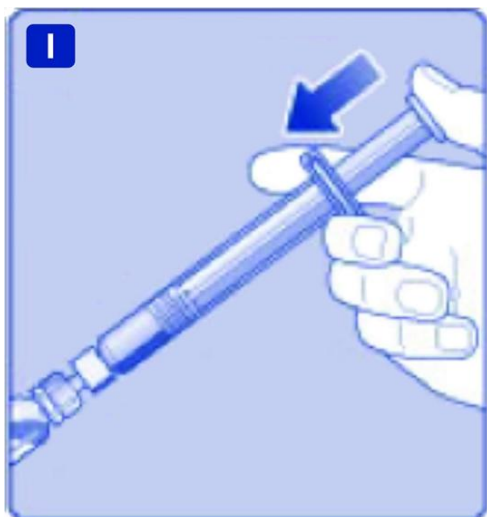
Ta av spruthättan från den förfyllda sprutan genom att böja ner den tills perforeringen bryts. Rör inte vid sprutans topp under spruthättan.



H)
Skruva fast den förfyllda sprutan ordentligt på adaptern tills motstånd känns.



I)
Luta sprutan något med injektionsflaskan pekande neråt. Tryck in kolvstången så att all spädningsvätska injiceras ner i injektionsflaskan.



J)
Håll kolvstången nertryckt och snurra försiktigt på injektionsflaskan tills allt pulver är upplöst. Skaka inte injektionsflaskan eftersom det leder till skumbildning.



Det rekommenderas att använda NovoEight omedelbart efter beredning. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt under hållbarhet.

Om en högre dos behövs upprepas steg A till J med ytterligare injektionsflaskor, adapterar och förfyllda injektionssprutor.

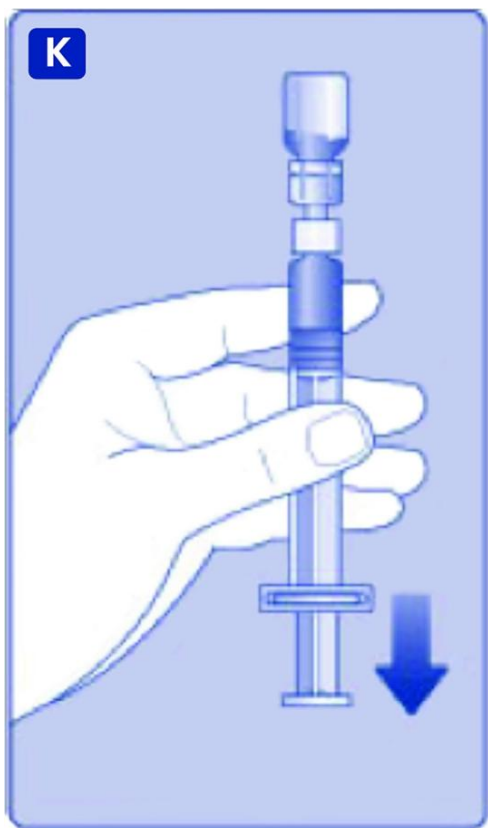
Administrering av den beredda lösningen

K)

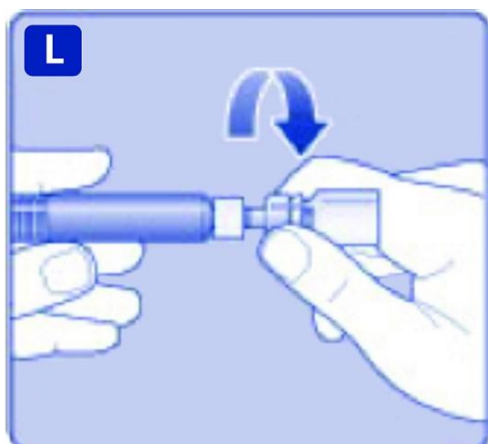
Håll kolvstången helt intryckt. Vänd sprutan med injektionsflaskan upp och ned. Sluta att trycka på kolvstången och låt den själv röra sig tillbaka medan lösningen fyller sprutan. Dra ner kolvstången något, så att lösningen dras in i sprutan.

Om inte hela mängden behövs ska du använda skalan på sprutan för att se hur mycket lösning som du drar upp, enligt anvisning från läkare eller sjuksköterska.

Håll kvar injektionsflaskan upp och ner och knacka lätt på sprutan så att eventuella luftbubblor samlas överst. Tryck långsamt på kolvstången tills alla luftbubblor är borta.



L)
Skruva av adaptern med flaskan.



NovoEight är nu färdigt att injiceras. Välj ett lämpligt ställe och injicera NovoEight långsamt i en ven under 2-5 minuter.

Avfallshantering

Efter injektionen ska du kassera oanvänd NovoEight lösning, spruta med infusionssetet, injektionsflaska med adapter och annat avfall enligt apotekspersonals anvisningar.

Kasta det inte bland vanliga hushållssopor.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 1293:36, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 2538:48, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 5028:69, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1500 IE Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 7518:92, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 10009:15, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE Vitt eller något gulaktigt pulver eller spröd pulverkaka. Klar, färglös injektionsvätska.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 14989:59, F, Övriga förskrivare: tandläkare