

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

NovoEight<sup>®</sup>, 250 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
NovoEight<sup>®</sup>, 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
NovoEight<sup>®</sup>, 1000 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: turoktokog alfa

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### NovoEight, 250 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sa praškom nominalno sadrži 250 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, lek NovoEight sadrži približno 62,5 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

#### NovoEight, 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sa praškom nominalno sadrži 500 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, lek NovoEight sadrži približno 125 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

#### NovoEight, 1000 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sa praškom nominalno sadrži 1000 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, lek NovoEight sadrži približno 250 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Jačina (i.j.) se određuje hromogenim testom prema Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost leka NovoEight iznosi približno 8300 i.j./mg proteina.

Turoktokog alfa (humani faktor koagulacije VIII (rDNK)) je prečišćen protein koji sadrži 1445 aminokiselina i čija molekulska masa iznosi približno 166 kDA. Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), i priprema se bez dodavanja bilo kog proteina humanog ili životinjskog porekla tokom postupka kultivisanja ćelija, prečišćavanja ili konačne formulacije.

Turoktokog alfa je rekombinantni humani faktor koagulacije VIII sa skraćenim B-domenom (B-domen sastoji se od 21 aminokiseline B-domena divljega tipa) bez ikakvih drugih modifikacija u redosledu aminokiselina.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži 30,5 mg natrijuma po rekonstituisanoj bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Beli do svetložut prašak ili drobljiva masa.

Bistar i bezbojan rastvor za injekciju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

Lek NovoEight se može koristiti u svim uzrastima.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

##### Praćenje terapije

Tokom lečenja, preporučuje se odgovarajuće određivanje nivoa faktora VIII, kako bi se mogla odrediti doza koju treba primeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Pojedinačni pacijenti mogu različito da odgovore na faktor VIII, pokazujući razlike u poluvremenima eliminacije i oporavcima (eng. *recovery*). Može biti potrebno prilagođavanje doze zasnovane na telesnoj masi kod pacijenata sa premalom ili prekomernom telesnom masom. U farmakokinetičkoj studiji sa pojedinačnom dozom kod odraslih pacijenata, maksimalna izloženost ( $C_{max}$ ) i ukupna izloženost (PIK) su se povećale sa povećanjem indeksa telesne mase (eng. *body mass index*, BMI), što ukazuje na to da može biti potrebno prilagođavanje doze. Može biti potrebno povećanje doze za pacijente premale telesne mase (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>), dok može biti potrebno smanjenje doze za pacijente prekomerne telesne mase (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>), ali ne postoji dovoljno podataka da bi se preporučilo specifično prilagođavanje doze, videti odeljak 5.2.

Naročito u slučaju većih hirurških intervencija, neizostavno je potrebno precizno praćenje supstitucione terapije posredstvom analize koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Kada se za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi pacijenata koristi in vitro jednostepeni test koagulacije zasnovan na tromboplastinskom vremenu (eng. *activated partial thromboplastin time*, aPTT), na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno uticati i tip aPTT reagensa i referentni standard koji su korišćeni u testu. Takođe, mogu da postoje značajna odstupanja između rezultata testova koji su dobijeni jednostepenim testom koagulacije zasnovanog na aPTT-u i rezultata dobijenih hromogenim testom prema Evropskoj farmakopeji. Ovo je naročito važno prilikom promene laboratorije i/ili reagenasa koji se koriste u testu.

##### Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od ozbiljnosti nedostatka faktora VIII, mesta i obima krvarenja, kao i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su u skladu sa važećim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u procentima (u odnosu na normalan nivo u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom mL normalne humane plazme.

### Terapija po potrebi

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII zasniva se na empirijskom saznanju da 1 internacionalna jedinica (i.j.) faktora VIII po kg telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 i.j./dL. Potrebna doza se određuje prema sledećoj formuli:

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (i.j./dL) x 0,5 (i.j./kg po i.j./dL).

Količina koju treba primeniti i učestalost primene uvek treba da budu usklađeni sa kliničkom efikasnošću u svakom individualnom slučaju.

U slučaju hemoragijskih događaja navedenih u nastavku, aktivnost faktora VIII ne sme biti niža od navedenog nivoa aktivnosti u plazmi (izraženog u % normalnog nivoa ili u i.j./dL) u odgovarajućem periodu. Sledeća tabela se može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kod hirurških intervencija:

**Tabela 1 Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kod hirurških intervencija**

Stepen hemoragije/Vrsta hirurške intervencije	Potreban nivo faktora VIII (%) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)
<u>Hemoragija</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnoj duplji	20-40	Ponavljati svakih 12 do 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi epizoda krvarenja na koju upućuje bol, ili dok ne dođe do zaceljenja.
Obimnija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematoma	30-60	Ponavljati infuziju svakih 12-24 sata tokom 3-4 dana ili duže, do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Životno ugrožavajuće hemoragije	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8-24 sata do otklanjanja opasnosti.
<u>Hirurške intervencije</u>		
Manje hirurške intervencije, uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok ne dođe do zaceljenja.
Veće hirurške intervencije	80-100 (pre i nakon intervencije)	Ponavljati infuziju svakih 8-24 sata do odgovarajućeg zaceljenja rane, a zatim nastaviti lečenje tokom još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30% i 60% (i.j./dL).

### Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A. Uobičajene preporučene doze iznose 20-40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase svaki drugi dan ili 20-50 i.j. faktora VIII po kg telesne mase 3 puta nedeljno. Kod odraslih i adolescenata (>12 godina), može da se primeni režim manje učestalosti (40-60 i.j./kg svaki treći dan ili dva puta nedeljno). U nekim slučajevima, posebno kod mladih pacijenata, mogu biti potrebni kraći intervali između doziranja ili primena većih doza.

### Hirurška intervencija

Iskustvo sa hirurškim intervencijama kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno.

### Stariji pacijenti

Nema iskustva sa pacijentima > 65 godina.

### Pedijatrijska populacija

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata mlađih od 12 godina, preporučuju se doze od 25-50 i.j. faktora VIII po kg telesne mase svakog drugog dana ili 25-60 i.j. faktora VIII po kg telesne mase 3 puta

nedeljno. Za pedijatrijske pacijente uzrasta iznad 12 godina preporučene doze su iste kao za odrasle pacijente.

#### Način primene

Intravenska upotreba.

Preporučena brzina infuzije leka NovoEight je 1-2 mL/min. Brzinu infuzije treba odrediti na osnovu nivoa podnošljivosti pacijenta.

Za uputstva o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Praćenje

Kako bi se olakšalo praćenje bioloških lekova, treba jasno evidentirati ime i serijski broj primenjenog leka.

#### Preosetljivost

Prilikom primene leka NovoEight moguća je pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lek sadrži proteine hrčka u tragovima, koji kod nekih pacijenata mogu izazvati alergijske reakcije. Ako se pojave simptomi preosetljivosti, pacijentima se mora savetovati da odmah prestanu sa primenom leka i da se obrate svom lekaru. Pacijent mora biti upoznat sa ranim znacima reakcija preosetljivosti, uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, šištanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka potrebno je sprovesti standardno lečenje za šok.

#### Inhibitori

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u lečenju osoba sa hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji deluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a njihova količina određuje se u Bethesda jedinicama (B.j.) po mL plazme korišćenjem modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora povezan je sa ozbiljnošću oboljenja, kao i izloženošću faktoru VIII, a rizik je najveći unutar prvih 50 dana izloženosti mada je rizik prisutan tokom života iako je pojava rizika tada reda.

Klinički značaj razvoja inhibitora će zavistiti od titra inhibitora, pri čemu je u slučaju niskog titra rizik od nedovoljnog kliničkog odgovora manji nego u slučaju visokog titra inhibitora.

Generalno, sve pacijente lečene lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII treba pažljivo pratiti odgovarajućim kliničkim pregledima i laboratorijskim testovima na razvoj inhibitora. Ako se ne postignu očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako krvarenje ne može da se kontroliše primenom odgovarajuće doze, potrebno je izvršiti testiranje radi utvrđivanja prisustva inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, lečenje faktorom VIII može biti neefikasno pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje ovih pacijenata treba da bude pod nadzorom lekara koji imaju iskustva sa lečenjem hemofilije uz inhibitore faktora VIII.

#### Kardiovaskularni događaj

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija sa faktorom VIII može da uveća kardiovaskularni rizik.

#### Komplikacije povezane sa kateterom

Ako je potrebna primena medicinskog sredstva za centralni venski pristup, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim pristupom uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu kateterizacije.

Posebno se preporučuje da se prilikom svakog davanja leka NovoEight pacijentu vodi evidencija o imenu i broju serije leka kako bi se održala veza između pacijenta i serije leka.

#### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle i na decu.

#### Napomena o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži 30,5 mg natrijuma po rekonstituisanoj bočici, što je ekvivalentno 1,5% maksimalnog dnevnog unosa 2 g natrijuma kod odraslih osoba po preporuci SZO.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu prijavljene interakcije lekova koagulacije humanog faktora VIII (rDNK) sa drugim lekovima.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu sprovedene reproduktivne studije kod životinja sa lekom NovoEight. S obzirom na to da se hemofilija A retko javlja kod žena, iskustva sa primenom faktora VIII tokom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Iz tog razloga, faktor VIII se sme primenjivati tokom trudnoće i laktacije samo ako je to jasno indikovano.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek NovoEight ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mestu infuzije, osećaj hladnoće, crvenilo lica, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, utrnulost, povraćanje, šištanje pri disanju) primećene su retko, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Veoma retko je primećen razvoj antitela na proteine hrčka i sa tim povezane reakcije preosetljivosti.

Kod pacijenata sa hemofilijom A mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor VIII, uključujući i na lek NovoEight. Ako se takvi inhibitori razviju, ovo stanje se manifestuje kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima je preporučeno da se kontaktira specijalizovani centar za lečenje hemofilije.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela prikazana u daljem tekstu je usklađena sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i preporučenim terminima).

Učestalost ispoljavanja definisana je u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 2 Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija na lek u kliničkim ispitivanjima

Sistem organa	Učestalost <sup>a</sup> kod prethodno lečenih	Učestalost <sup>a</sup> kod pacijenata koji nisu	Neželjena reakcija
---------------	---	--	--------------------

	pacijenata, odnosno koji su prethodno primenjivali lek (eng. <i>Previously Treated Patients - PTPs</i> )	prethodno primali terapiju (eng. <i>Previously Untreated Patients - PUPs</i> )	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno <sup>b</sup>	Veoma često <sup>b</sup>	Inhibicija faktora VIII
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno		Nesаница
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno		Glavobolja, vrtoglavica, osećaj peckanja
Kardiološki poremećaji	Povremeno		Sinusna tahikardija, akutni infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Povremeno		Hipertenzija, limfedem, hiperemija
		Često	Rumenilo, površni tromboflebitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Često	Osip, eritematozni osip
	Povremeno		Osip, lihenoidna keratoza, osećaj peckanja po koži
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno		Ukočenost mišića i kostiju, artropatija, bol u ekstremitetima, bol u mišićima i kostima
		Često	Hemartroza, mišićno krvarenje
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Često	Kašalj
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često		Reakcije na mestu ubrizgavanja <sup>c</sup>
		Često	Pireksija, eritema na mestu kateterizacije
	Povremeno		Umor, osećaj vrućine, periferni edem, pireksija
Ispitivanja	Često		Povećane vrednosti enzima jetre <sup>d</sup>
		Često	Pozitivna anti faktor VIII antitela
	Povremeno		Ubrzan srčani ritam
Gastrointestinalni poremećaji		Često	Povraćanje
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često		Primenjena pogrešna doza
		Često	Reakcija na infuziju
	Povremeno		Kontuzija
Problemi sa lekom		Često	Tromboza u uređaju

a Izračunato na osnovu ukupnog broja jedinstvenih pacijenata u svim kliničkim studijama (301), od kojih su 242 bili pacijenti koji su prethodno lečeni (eng. *Previously Treated Patients - PTPs*) i 60 pacijenti koji nisu prethodno primali terapiju (eng. *Previously Untreated Patients - PUPs*).

b Učestalost je zasnovana na studijama sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII koji uključuju pacijente sa teškim oblikom hemofilije A.

c Reakcije na mestu injekcije uključuju eritem, ekstravazaciju i pruritus na mestu ubrizgavanja.

d Povećane vrednosti enzima jetre uključuju alanin aminotransferazu, aspartat aminotransferazu, gama-glutamilttransferazu i bilirubin.

### Opis određenih neželjenih reakcija

Tokom svih kliničkih ispitivanja leka NovoEight kod prethodno lečenih pacijenata, prijavljeno je ukupno 35 neželjenih reakcija kod 23 od 242 pacijenata izloženih leku NovoEight. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su reakcije na mestu ubrizgavanja, pogrešna primenjena doza i povićane vrednosti enzima jetre. Od 35 neželjenih reakcija, 2 su prijavljene kod 1 od 31 pacijenta mlađeg od 6 godina, nijedna neželjena reakcija nije prijavljena kod pacijenata uzrasta od 6 do  $\leq 12$  godina, jedan događaj kod 1 od 24 pacijenta (12 do < 18 godina) i 32 neželjenih reakcija prijavljeno je kod 21 od 155 odraslih pacijenata ( $\geq 18$  godina).

### Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima, u kojima su učestvovala 63 prethodno lećena pedijatrijska pacijenta uzrasta od 0 do 12 godina i 24 adolescenta uzrasta od 12 do 18 godina sa teškim oblikom hemofilije A, nije primećena razlika u bezbednosnom profilu leka NovoEight između pedijatrijskih i odraslih pacijenata.

U studijama kod pacijenata koji nisu prethodno primali terapiju, uzrasta od 0 do 6 godina, ukupno je prijavljeno 46 neželjenih reakcija kod 33 od 60 pacijenata koji su primali lek NovoEight. Najčešće prijavljena neželjena reakcija je bila inhibicija Faktor VIII, pogledati odeljak 4.4. Visok rizik genetske mutacije je primećen kod 92,3% od ukupog broja pacijenata i kod 93,8% visok titar potvrđenih inhibitora. Nijedan drugi faktor nije bio u značajnoj meri povezan sa razvojem inhibitora.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja rekombinantnim faktorom koagulacije VIII.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antihemoragici; faktor koagulacije krvi

**ATC šifra:** B02BD02

### Mehanizam delovanja

Lek NovoEight sadrži turoktokog alfa, humani faktor koagulacije VIII (rDNK), sa skraćenim B-domenom. Ovaj glikoprotein ima istu strukturu kao i aktivirani humani faktor VIII, i post-translacione promene slične onima kod molekula dobijenog iz plazme. Utvrđeno je da je mesto sulfatacije tirozina prisutno na Tyr1680 (prirodna puna dužina), koje je važno za vezivanje za von Willebrand-ov faktor, potpuno sulfatirano u molekulu turoktokoga alfa. Nakon primene infuzije kod pacijenta sa hemofilijom, faktor VIII se vezuje za endogeni von Willebrand-ov faktor u cirkulaciji pacijenta. Kompleks faktor VIII/von Willebrand-ov faktor sastoji se od dva molekula (faktora VIII i von Willebrand-ovog faktora) različitih fizioloških funkcija. Aktivirani faktor VIII deluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX i na taj način ubrzava prevođenje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X prevodi protrombin u trombin. Trombin zatim vrši prevođenje

fibrinogena u fibrin i tako je omogućeno stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija A je polno povezan nasledni poremećaj koagulacije krvi usled smanjenih nivoa faktora VIII:C, i uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutrašnje organe koje može nastati spontano ili kao posledica slučajne ili hirurške traume. Primenom supstitucione terapije povećava se nivo faktora VIII u plazmi, čime se omogućava privremena korekcija nedostatka faktora i korekcija sklonosti krvarenju.

Potrebno je spomenuti da godišnja stopa krvarenja (eng. *Annualised bleeding rate*, ABR) nije komparabilna između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

#### Klinička efikasnost

Sprovedena su četiri multicentrična, otvorena, nekontrolisana ispitivanja u cilju evaluacije bezbednosti i efikasnosti leka NovoEight u prevenciji i lečenju krvarenja i tokom operacije pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A (aktivnost FVIII  $\leq$  1%). Od toga su tri ispitivanja sprovedena kod prethodno lečenih pacijenata, a četvrto kod prethodno nelečenih pacijenata. U ispitivanja je bilo uključeno 298 pacijenata koji su bili izloženi leku; 175 adolescenata ili odraslih pacijenata bez inhibitora starosti od 12 i više godina ( $\geq$  150 dana izloženosti), 63 prethodno lečena pedijatrijska pacijenta bez inhibitora mlađa od 12 godina ( $\geq$  50 dana izloženosti) i 60 prethodno nelečena pacijenta uzrasta mlađeg od 6 godina.

188 od 238 prethodno lečena pacijenata nastavilo je da učestvuje u produžetku ispitivanja bezbednosti. Pokazalo se da je lečenje lekom NovoEight bezbedno i da se primenom ovog leka postiže željeni hemostatski i preventivni efekat. Od 3293 prijavljenih krvarenja primećenih kod 298 pacijenata, 2902 (88,1%) slučaja krvarenja rešena su primenom 1-2 infuzije leka NovoEight.

**Tabela 3 Potrošnja NovoEight i stope hemostatske uspešnosti kod prethodno nelečenih (eng. *previously untreated patients, PUP*) i prethodno lečenih pacijenata (eng. *previously treated patients, PTP*)**

	Mlađa deca (0 - < 6 godina) PUP	Mlađa deca (0 - < 6 godina) PTP	Starija deca (6 - < 12 godina) PTP	Adolescenti (12 - < 18 godina) PTP	Odrasli ( $\geq$ 18 godina) PTP	Ukupno
Broj pacijenata	60	31	32	24	151	298
Doza primenjena za prevenciju po pacijentu (i.j./kg TM) Srednja vrednost (SD) Min ; Maks	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
Doza primenjena za lečenje krvarenja (i.j./kg TM) Srednja vrednost (SD) Min ; Maks	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
Stopa uspešnosti <sup>a</sup> %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

TM: telesna masa; SD: standardna devijacija

<sup>a</sup>Uspešnost je definisana ili kao „odlično“ ili kao „dobro“.

Ukupno je izvedeno 30 hirurških intervencija na 25 pacijenata, među kojima je bilo 26 većih i 4 manje intervencije.

Hemostaza je bila uspešna u svim hirurškim intervencijama i nije prijavljeno ni jedno neuspešno lečenje.

Podaci o indukciji imunske tolerancije (eng. *Immune Tolerance Induction*, ITI) su prikupljeni kod pacijenata sa hemofilijom A koji su razvili inhibitore faktora VIII. Tokom kliničkog ispitivanja kod prethodno nelečenih pacijenata, 21 pacijent je bio lečen sa indukcijom imunske tolerancije i 18 (86%) pacijenata je završilo indukciju imunske tolerancije sa negativnim rezultatom testa na inhibitore.



## 5.2. Farmakokinetički podaci

Sva farmakokinetička ispitivanja sa lekom NovoEight sprovedena su nakon i.v. primene 50 i.j./kg leka NovoEight kod prethodno lečenih pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A (FVIII  $\leq$  1%). Za analizu uzoraka plazme primenjivani su i jednostepeni test koagulacije i hromogeni test.

Učinak testa za NovoEight u testovima FVIII:C je procenjena i upoređena sa lekom koji sadrži rekombinantni FVIII pune dužine, a koji je dostupan na tržištu. Ispitivanje je pokazalo da su dobijeni rezultati bili uporedivi i dosledni za oba leka i da se lek NovoEight u plazmi može pouzdano izmeriti bez potrebe za posebnim standardom za merenje nivoa leka NovoEight.

Farmakokinetički parametri nakon primene pojedinačne doze leka NovoEight navedeni su u Tabeli 4 za jednostepeni test koagulacije i Tabeli 5 za hromogeni test.

**Tabela 4 Farmakokinetički parametri nakon primene pojedinačne doze leka NovoEight (50 i.j/kg) prema godinama starosti- jednostepeni test koagulacije- srednja vrednost (SD)**

Parametar	0 – < 6 godina	6 – < 12 godina	$\geq$ 12 godina
	n=14	n=14	n=33
Inkrementalni oporavak (eng. <i>recovery</i> ) (i.j./dL)/(i.j./kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
PIK ((i.j.*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)
$C_{max}$ (i.j./dL)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Srednje vreme zadržavanja (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Skracenicе: PIK= površina ispod krive vremenskog profila aktivnosti faktora VIII; CL= klirens;  $t_{1/2}$ = terminalno poluvreme eliminacije;  $V_{ss}$ = Volumen distribucije u stanju ravnoteže;  $C_{max}$ = maksimalna aktivnost faktora VIII.

**Tabela 5 Parametri farmakokinetike nakon primene pojedinačne doze leka NovoEight (50 i.j/kg) prema godinama starosti- hromogeni test- srednja vrednost (SD)**

Parametar	0 – < 6 godina	6 – < 12 godina	$\geq$ 12 godina
	n=14	n=14	n=33
Inkrementalni oporavak <i>recovery</i> (i.j./dL)/(i.j./kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
PIK ((i.j.*h)/mL)	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)
$C_{max}$ (i.j./dL)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Srednje vreme zadržavanja (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Skracenicе: PIK= površina ispod krive vremenskog profila aktivnosti faktora VIII; CL= klirens;  $t_{1/2}$ = terminalno poluvreme eliminacije;  $V_{ss}$ = Volumen distribucije u stanju ravnoteže;  $C_{max}$ = maksimalna aktivnost faktora VIII.

Farmakokinetički parametri su bili uporedivi između pedijatrijskih pacijenata mlađih od 6 godina i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina. Primećena je određena varijabilnost farmakokinetičkih parametara leka NovoEight između pedijatrijskih pacijenata i odraslih pacijenata. Veći

CL i kraće  $t_{1/2}$  primećeni kod pedijatrijskih pacijenata u poređenju sa odraslim pacijentima sa hemofilijom A delom bi mogli biti posledica poznate činjenice da je volumen plazme po kilogramu telesne mase veći kod mladih pacijenata.

Farmakokinetičko ispitivanje nakon primene pojedinačne doze (50 i.j./kg) je sprovedeno kod 35 pacijenta sa hemofilijom ( $\geq 18$  godina starosti) različitih BMI kategorija. Maksimalna izloženost ( $C_{max}$ ) i ukupna izloženost (PIK) su se povećale sa povećavanjem BMI, što ukazuje na to da može biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenta premale telesne mase (BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>), i kod pacijenata prekomerne telesne mase (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), videti odeljak 4.2.

**Tabela 6 Farmakokinetički parametri nakon primene pojedinačne doze leka NovoEight (50 i.j./kg) prema BMI klasama<sup>a</sup> - jednostepeni test koagulacije- srednja vrednost (SD)**

Farmakokinetički parametar	Premala telesna masa N=5	Normalna telesna masa N=7	Prekomerna telesna masa N=8	Gojaznost klase I N=7	Gojaznost klase II/III N=7
Inkrementalni oporavak (eng. <i>recovery</i> ) (i.j./dL)/(i.j./kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) <sup>b</sup>	2,6 (0,3)
PIK ((i.j.*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)	3,37 (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)
$C_{max}$ (i.j./dL)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Srednje vreme zadržavanja (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

<sup>a</sup> BMI grupe: Premala telesna masa: BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>, Normalna telesna masa: BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, Prekomerna telesna masa: BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Gojaznost klase I: BMI 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, Gojaznost klase II/III: BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Na osnovu samo 6 pacijenata.

**Tabela 7 Farmakokinetički parametri nakon primene pojedinačne doze leka NovoEight (50 i.j./kg) prema BMI klasama<sup>a</sup> - hromogeni test- srednja vrednost (SD)**

Farmakokinetički parametar	Premala telesna masa N=5	Normalna telesna masa N=7	Prekomerna telesna masa N=9	Gojaznost klase I N=7	Gojaznost klase II/III N=7
Inkrementalni <i>recovery</i> (i.j./dL)/(i.j./kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((i.j.*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)
$C_{max}$ (i.j./dL)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Srednje vreme zadržavanja (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

<sup>a</sup> BMI grupe: Premala telesna masa: BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>, Normalna telesna masa: BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, Prekomerna telesna masa: BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Gojaznost klase I: BMI 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, Gojaznost klase II/III: BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Prašak:

Natrijum-hlorid  
L-histidin  
Saharoza  
Polisorbat 80  
L-metionin  
Kalcijum-hlorid, dihidrat  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

#### Rastvarač:

Natrijum-hlorid  
Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### 6.3. Rok upotrebe

#### Rok upotrebe pre prvog otvaranja:

30 meseci, ukoliko se čuva u frižideru (2°C-8°C).

Gotov lek se može u okviru navedenog roka upotrebe čuvati:

- na sobnoj temperaturi ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) jednokratno u trajanju od najviše 9 meseci
- ili**
- na temperaturi višoj od sobne temperature ( $30^{\circ}\text{C}$  do  $40^{\circ}\text{C}$ ) jednokratno u trajanju od najviše 3 meseca

Kada se jednom izvadi iz frižidera, lek se ne sme ponovno vraćati u frižider.

Zabeležite datum početka čuvanja leka i temperaturu čuvanja na spoljašnjem pakovanju leka.

#### Nakon rekonstitucije:

Potvrđena je fizičko-hemijska stabilnost rekonstituisanog leka ako se čuva:

- 24 sata na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$
- 4 sata na temperaturi do  $30^{\circ}\text{C}$  za lek koji je čuvan jednokratno najduže 9 meseci na sobnoj temperaturi ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ )
- 4 sata na temperaturi do  $40^{\circ}\text{C}$ , za lek koji je čuvan jednokratno najduže 3 meseca na temperaturi višoj od sobne ( $30^{\circ}\text{C}$  do  $40^{\circ}\text{C}$ ).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primeni odmah, uslovi i vreme čuvanja do primene leka su odgovornost korisnika i obično ne sme biti duže nego što je naznačeno, osim ako rekonstitucija nije izvršena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neiskorišćen rekonstituisani lek koji se čuva na sobnoj temperaturi ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) ili do  $40^{\circ}\text{C}$  duže od 4 sata mora da se baci.

#### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Začuvanje na sobnoj temperaturi ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) ili do  $40^{\circ}\text{C}$  i uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

#### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) sa čepom od hlorbutilne gume u kojoj se nalazi prašak i injekcioni špric sa graničnikom (polipropilen), gumenim klipom (bromobutil) i zatvaračem šprica sa čepom (bromobutil) u kome se nalazi 4 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanju je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedna staklena bočica sa praškom, jedan napunjen injekcioni špric sa rastvaračem, jedan sterilni adapter za bočicu za rekonstituciju, jedan potisni klip (polipropilen) i Uputstvo za lek.

#### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

NovoEight se primenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška sa rastvaračem koji se nalazi u špricu. Nakon rekonstitucije rastvor je bistar do slabo opalescentan. Rastvor se ne sme upotrebljavati ako je mutan ili ako sadrži taloge.

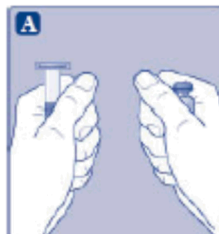
Potreban je i infuzioni set (cevčica i leptir igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ova medicinska sredstva nisu uključena u pakovanje leka NovoEight.

Uvek treba primenjivati aseptičnu tehniku.

##### Rekonstitucija

A)

Iz spoljašnjeg pakovanja izvadite bočicu, adapter za bočicu i napunjeni injekcioni špric. Potisni klip ostavite u spoljašnjem pakovanju. Bočica i napunjeni injekcioni špric treba da postignu sobnu temperaturu. To se može postići držanjem u rukama dok ne postanu topli kao i Vaše ruke. Nemojte koristiti nijedan drugi način za zagrevanje bočice i napunjenog injekcionog šprica.

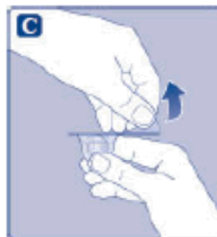


B)

Uklonite plastični zatvarač sa bočice. Ako je plastični zatvarač labavo postavljen ili nedostaje, nemojte koristiti bočicu. Gumeni čep na bočici obrišite sterilnim alkoholnim tupferom i sačekajte nekoliko sekundi da se osuši na vazduhu pre upotrebe.



C)  
Uklonite zaštitnu nalepnicu sa adaptera za bočicu. Ako zaštitna nalepnica nije u potpunosti pričvršćena ili je oštećena, nemojte koristiti adapter za bočicu.  
Nemojte prstima vaditi adapter za bočicu iz zaštitnog omota.

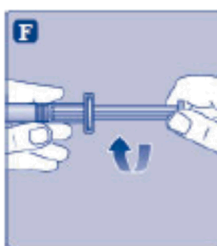


D)  
Okrenite zaštitni omot i adapter za bočicu pričvrstite na bočicu. Jednom postavljen adapter za bočicu nemojte skidati sa bočice.

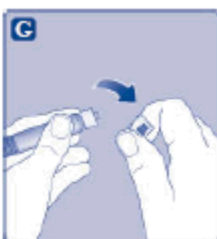


E)  
Lagano pritisnite zaštitni omot palcem i kažiprstom, kako je prikazano na slici. Uklonite zaštitni omot sa adaptera za bočicu.

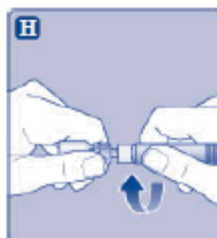
F)  
Uhvatite potisni klip za širi gornji kraj i odmah ga spojite sa špricom okretanjem u smeru kazaljke na satu u klip koji je postavljen unutar napunjenog injekcionog šprica, sve dok ne osetite otpor.



G)  
Uklonite zatvarač sa napunjenog injekcionog šprica savijajući je prema dole dok se perforirani deo ne odvoji. Nemojte dodirivati vrh šprica ispod zatvarača šprica.



H)  
Čvrsto zavrtnite napunjeni injekcioni špric na adapter za bočicu sve dok ne osetite otpor.



I)  
Držite napunjeni injekcioni špric blago nakošeno sa bočicom usmerenom prema dole. Pritisnite potisni klip kako biste ubrizgali sav rastvarač u bočicu.



J)  
Potisni klip držite pritisnut do kraja i lagano kružno okrećite bočicu dok se sav prašak ne rastvori. Bočicu nemojte mućkati jer će to uzrokovati stvaranje pene.



Preporučuje se primena leka NovoEight odmah nakon rekonstitucije. Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

Ako je potrebna veća doza, ponovite korake od A do J sa dodatnim bočicama, adapterima za bočicu i napunjenim injekcionim špricima.

#### Primena rekonstituisanog rastvora

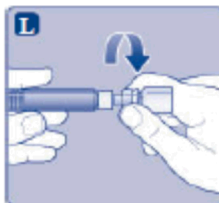
K)  
Držite potisni klip pritisnut do kraja. Okrenite špric sa postavljenom bočicom naopako. Obustavite pritiskanje potisnog klipa i dopustite mu da se samostalno pomera unazad sve dok rekonstituisani rastvor ispunjava špric. Lagano povucite potisni klip prema dole kako biste rekonstituisani rastvor uvukli u špric.



U slučaju da Vam je potreban samo deo sadržaja bočice, koristite skalu na špricu da biste odredili koliko ste rekonstituisanog rastvora uvukli, u skladu sa uputstvima Vašeg lekara ili medicinske sestre.

Dok držite bočicu okrenutu naopako, lagano lupnite špric kako bi se mehurići vazduha sakupili na vrhu. Polako pritiskajte potisni klip dok svi mehurići vazduha ne izađu.

L)  
Odvijte adapter za bočicu zajedno sa bočicom.



Lek NovoEight je sada spreman za ubrizgavanje.  
Odredite prikladno mesto i polako ubrizgavajte lek NovoEight u venu tokom perioda od 2-5 minuta.

### Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD, Milutina Milankovića 9 b, Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

NovoEight 250 i.j.  
515-01-00789-20-002

NovoEight 500 i.j.  
515-01-00790-20-002

NovoEight 1000 i.j.  
515-01-00791-20-002

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 24.08.2015.  
Datum obnove dozvole: 02.12.2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2020.