ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

NovoEight 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 62,5 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 125 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 250 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 375 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 500 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 750 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di NovoEight è di circa 8.300 UI/mg di proteina.

Turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA)) è una proteina purificata costituita da 1.445 aminoacidi con una massa molecolare di circa 166 kDA. E' ottenuto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO), e preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Turoctocog alfa è fattore VIII della coagulazione umano ricombinante con dominio B troncato (il dominio B è costituito da 21 aminoacidi del dominio B nativo) senza alcun altra modificazione nella sequenza aminoacidica.

Eccipienti con effetti noti:
0,31 mmol di sodio (7 mg) per ogni ml di soluzione ricostituita.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere o massa friabile di colore da bianco a giallastro.

Soluzione limpida e incolore per iniezione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

NovoEight può essere usato in pazienti di tutte le età.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Pazienti non trattati precedentemente
La sicurezza e l'efficacia di NovoEight nei pazienti non trattati precedentemente non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

Posologia
La posologia e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.
Il numero di unità di fattore VIII somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i prodotti contenenti il fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa sia in percentuale (riferita al valore plasmatico umano) sia in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore contenuta in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno
Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dl. La dose necessaria viene determinata con la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl)

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica del singolo caso.

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dl) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia

Gravità dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico	Livello di fattore VIII richiesto (%) o (UI/dl)	Frequenza delle somministrazioni (h)/ Durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartrosi precoce, emorragia intramuscolare o del cavo orale	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore, per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o fino a guarigione
Emartrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematoma.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore, per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e al ripristino della funzione motoria
Emorragie a rischio per la vita	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
Intervento minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino a guarigione
Intervento maggiore	80-100 (pre-e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore, fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione, quindi continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra 30-60% (UI/dl).

Profilassi
Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ogni due giorni o di 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo 3 volte a settimana. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più alte.

Monitoraggio della terapia
Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per

mezzo degli esami della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). I pazienti possono rispondere diversamente al FVIII, raggiungendo livelli di recupero *in vivo* diversi e mostrando differente emivita.

Chirurgia
Non c'è alcuna esperienza nella chirurgia in pazienti pediatrici.

Persone anziane
Non c'è alcuna esperienza nei pazienti di età >65 anni.

Popolazione pediatrica
Per la profilassi antiemorragica a lungo termine nei pazienti di età inferiore ai 12 anni sono raccomandate dosi di 25-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ogni due giorni o di 25-60 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo 3 volte a settimana. Per pazienti in età pediatrica, sopra 12 anni, le dosi raccomandate sono le stesse degli adulti.

Modo di somministrazione
Uso endovenoso.

La velocità di somministrazione raccomandata per NovoEight è 1-2 ml/min. La velocità deve essere determinata in base ai livelli di confort del paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazione di ipersensibilità
Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con NovoEight. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto, che in alcuni pazienti possono causare reazioni allergiche. Se i sintomi di ipersensibilità insorgono, i pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il medico.
I pazienti devono essere informati circa le reazioni da ipersensibilità di tipo immediato che comprendono eruzione cutanea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori
La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline (IgG) dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, quantificati utilizzando il test modificato in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo questo rischio maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia di sviluppo di inibitori precedente. Perciò si raccomanda di monitorare attentamente tutti i pazienti per la comparsa di inibitore ricorrente a seguito del passaggio da un prodotto all'altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore, con gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo che incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per lo sviluppo di inibitori mediante adeguati controlli clinici e test di laboratorio. Se non si raggiungono i livelli previsti di attività plasmatica del fattore VIII o se l'emorragia non è controllata con un dosaggio appropriato, deve essere eseguito il test per la rilevazione dell'inibitore del fattore VIII. Nei pazienti con elevati livelli di inibitore, la terapia con il fattore VIII può non essere efficace e altre terapie devono essere prese in considerazione. La gestione di questi pazienti deve essere controllata da un medico con esperienza nella cura dell'emofilia e conoscenza degli inibitori del fattore VIII.

Si raccomanda fortemente, ogni volta che NovoEight è somministrato ad un paziente, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto in modo da mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto medicinale.

Considerazioni correlate all'eccipiente
Dopo ricostituzione questo medicinale contiene 0,31 mmol di sodio (7 mg) per ml di soluzione ricostituita. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Complicanze correlate all'uso del catetere
Se è richiesto l'uso di un sistema di accesso venoso centrale (CVC), il rischio di complicanze correlate all'uso di un catetere venoso centrale, inclusi infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito di cateterizzazione, deve essere considerato.

Popolazione pediatrica
Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con NovoEight.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con NovoEight. Sulla base dei rari casi di emofilia A nelle donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NovoEight non influenza la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
Ipersensibilità e reazioni allergiche (le quali possono comprendere angioedema, bruciore e prurito nel sito di iniezione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, mal di testa, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) sono state osservate raramente e possono in alcuni casi progredire ad anafilassi grave (incluso lo shock).

Reazioni di ipersensibilità, causate dalla formazione di anticorpi contro le proteine di criceto, sono state osservate molto raramente.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso NovoEight, vedere paragrafo 5.1. Se si verifica la formazione di tali inibitori, i pazienti manifesteranno un'insufficiente risposta clinica al trattamento. In questi casi si raccomanda di rivolgersi ad un centro specializzato per l'emofilia.

Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate

La tabella di seguito è stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Livello Termine Preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune (≥1/10), comune (≥ 1/100 fino a < 1/10), non comune (≥ 1/1.000 fino a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 fino a < 1/1.000) e molto rara (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazione avverse al farmaco in studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza*	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune (PTP)****	Inibizione del fattore VIII
Disturbi pscichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Emicrania, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia sinusale
Patologie vascolari	Non comune	Ipertensione, limfedema
Patologie epatobiliari	Comune	Incremento degli enzimi epatici**
Patologie delle cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash
Patologie muscolo scheletriche e del tessuto connettivo	Non comune	Rigidità muscolo scheletrica, artropatia, dolore delle estremità, dolore muscolo scheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni nel sito di iniezione***
	Non comune	Affaticamento, vampate, edema periferico, piressia
Esami diagnostici	Non comune	Aumento della frequenza cardiaca
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Contusione

* *Calcolati sulla base del numero totale di pazienti inclusi in tutti gli studi clinici (214).*
** *Incremento degli enzimi epatici inclusi alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma glutalmiltransferasi e bilirubina.*
*** *Le reazioni nel sito di iniezione comprendono eritema, stravaso e prurito nel sito di iniezione.*
**** *La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = paziente trattato in precedenza.*

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Durante tutti gli studi clinici con NovoEight, sono state riportate un totale di 30 reazioni avverse in 19 su 214 pazienti trattati con NovoEight. Le reazioni avverse più frequenti sono state reazioni nel sito di iniezione, piressia, artopatia e incremento degli enzimi epatici. Delle 30 reazioni avverse, 2 sono state riportate in 1 su 31 pazienti al di sotto di 6 anni di età, nessuna in pazienti dai 6 ai 18 anni di età e 28 in 18 su 127 pazienti adulti.

Popolazione pediatrica
Negli studi clinici che hanno coinvolto 63 pazienti in età pediatrica tra 0 e 12 anni di età e 24 adolescenti tra 12 e 18 anni di età affetti da emofilia A grave, non è stato osservato nessun cambiamento nel profilo di sicurezza di NovoEight tra pazienti in età pediatrica e adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio
Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

Meccanismo di azione
NovoEight contiene turoctocog alfa, un fattore VIII umano della coagulazione (rDNA), con il dominio B troncato. Questa glicoproteina attivata presenta la stessa struttura molecolare del fattore VIII umano e cambiamenti post-traslazionali che sono simili a quelli della molecola plasma derivata. Il sito di solfatazione di Tyr1680 (lunghezza totale nativa), importante per il legame con il fattore di von Willebrand, è stato dimostrato esser pienamente solfatato nella molecola di turoctocog alfa.
Quando iniettato in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega ai fattori di von Willebrand endogeni presenti nel flusso ematico del paziente. Il complesso del fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) che presentano funzioni fisiologiche differenti. La forma attiva del fattore VIII agisce come cofattore per l'attivazione del del fattore IX, accellerando la conversione del fattore X nella corrispondente forma attiva. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, poi, converte il fibrinogeno in fibrina permettendo così la formazione di un coagulo.
L'emofilia è una malattia della coagulazione a trasmissione eriditaria legata al sesso, dovuta a bassi livelli di fattore VIII:C che comporta sanguinamenti profusi nelle articolazioni, nei muscoli e negli organi interni, che si verificano sia in maniera spontanea o a seguito di trauma accidentale o chirurgico.
Con la terapia sostitutiva vengono aumentati i livelli di fattore VIII nel plasma, così da permettere una correzione della carenza di fattore e della tendenza al sanguinamento.

Efficacia clinica
Sono stati condotti tre studi multicentrici, in aperto, non controllati per valutare la sicurezza e l'efficacia di NovoEight nella prevenzione e nel trattamento dei sanguinamenti in pazienti affetti da emofilia A grave (attività FVIII ≤1%) precedentemente trattati . Gli studi hanno coinvolto 213 pazienti; 150 pazienti in età adolescenziale e adulta senza inibitori di età > 12 anni (≥150 giorni di esposizione) e 63 pazienti in età pediatrica senza inibitori al di sotto di 12 anni di età (≥50 giorni di esposizione). Hanno partecipato all'estensione dello studio sulla sicurezza187 dei 213 pazienti. Il trattamento con NovoEight ha mostrato essere sicuro e ha confermato l'efficacia per il trattamento e per la prevenzione emorragica. Dei 1.377 sanguinamenti riportati, osservati in 177 su 213 pazienti, 1.244 (90,3%) sono stati risolti attraverso 1-2 somministrazioni di NovoEight.

Tabella 3 Consumo di turoctocog alfa e percentuale di successo totale

	Bambini più giovani (0 − <6 anni)	Bambini (6 − <12 anni)	Adolescenti (12 − <18 anni)	Adulti (≥18 anni)	Totale
Numero di pazienti	31	32	24	126	213
Dose usata per la prevenzione per paziente (UI/kg PC) Media (DS) Min ; Max	40,1 (8,5) 26,5 ; 57,3	36,6 (9,0) 24,9 ; 57,9	27,0 (7,6) 20,5 ; 46,9	26,9 (6,9) 20,0 ; 50,8	30,3 (9,2) 20,0 ; 57,9
Dose usata per il trattamento dell'emorragia (UI/kg PC) Media (DS) Min ; Max	44,4 (17,9) 25,9 ; 193,8	40,0 (10,4) 25,5 ; 65,5	28,2 (10,2) 12,4 ; 76,8	33,8 (11,9) 9,3 ; 104,0	34,5 (12,6) 9,3 ; 193,8
Percentuale di successo* %	92,9%	88,9%	79,7%	85,6%	85,9%

PC: Peso Corporeo, DS: Deviazione Standard
*Successo è definito come 'Eccellente' o 'Buono'.

Un totale di 14 inteventi chirurgici sono stati eseguiti in 14 pazienti, di cui 13 chirurgie maggiori e 1 minore. L'emostasi è stata raggiunta in tutti gli interventi chirurgici e non è stato riportato nessun fallimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con turoctocog alfa sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia A grave (FVIII≤1%). L'analisi dei campioni di sangue è stata condotta utilizzando sia il test di coagulazione one-step che il test cromogenico.

In uno studio internazionale che ha coinvolto 36 laboratori, il test di performance di NovoEight nei test di FVIII:C è stato valutato e confrontanto con un FVIII ricombinante in commercio a lunghezza intera. Lo studio ha dimostrato che sono stati ottenuti risultati confrontabili e consistenti per entrambi i prodotti e che NovoEight può essere attendibilmente misurato nel sangue senza la necessità di uno standard specifico per NovoEight.

I parametri farmacocinetici per singola dose di NovoEight sono elencati in tabella 4 per il test di coagulazione e in tabella 5 per il test cromogenico.

Tabella 4 Farmacocinetica per singola dose di turoctocog alfa in pazienti con emofilia A grave (FVIII ≤1%), test di coagulazione*

Parametro	0 − < 6 anni	6− < 12 anni	≥ 12 anni
	n=14	n=14	n=33
	Media (Singola dose)	Media (Singola dose)	Media (Singola dose)
Recupero incrementale (UI/ml)/(UI/kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((UI*h)/ml)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
Clearence (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{½}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (IU/ml)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1.226 (0,41)
Tempo medio di permanenza (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Tabella 5 Farmacocinetica per singola dose di turoctocog alfa in pazienti con emofilia A grave (FVIII ≤1%), test cromogenico

Parametro	0 − <6 anni	6− <12 anni	≥ 12 anni
	n=14	n=14	n=33
	Media (Singola dose)	Media (Singola dose)	Media (Singola dose)
Recupero incrementale (IU/ml)/(IU/kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((IU*h)/ml)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
Clearence (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{½}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (IU/ml)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Tempo medio di permanenza (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

I parametri farmacocinetici sono confrontabili tra pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni e quelli di età compresa tra 6 anni a meno di 12 anni. Alcune variazioni sono state osservate nei parametri farmacocinetici

di NovoEight tra i pazienti pediatrici e gli adulti. La clearance più alta e la $t_{½}$ più bassa osservate nei pazienti pediatrici con emofilia A rispetto ai pazienti adulti potrebbe essere dovuta in parte al noto maggior volume di plasma per chilogrammo di peso corporeo nei pazienti più giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute.

6. INFORMAZIONE FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Sodio cloruro
L-istidina
Saccarosio
Polisorbato 80
L-metionina
Cloruro di calcio diidrato
Sodio idrossido
Acido cloridrico

Solvente:
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso contenente la polvere :
30 mesi.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (≤ 30°C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi. Una volta che il prodotto è stato preso dal frigorifero, non deve essere conservato in frigorifero nuovamente. Registrare l'inizio del periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Dopo ricostituzione:
E' stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 24 ore conservato a 2°C – 8°C e 4 ore conservato a temperatura ambiente (≤ 30°C). Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione del prodotto in uso e le condizioni precedenti l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non possono essere superiori a 4 ore conservato a temperatura ambiente (≤ 30°C) o 24 ore a 2°C – 8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Qualsiasi prodotto non usato, conservato a temperatura ambiente per più di 4 ore, deve essere gettato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione a temperatura ambiente del medicinale dopo ricostituzione vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascuna confezione di NovoEight 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI e 3000 UI polvere e solvente per soluzioni iniettabili contiene:

- 1 flaconcino di vetro (tipo I) chiuso con un tappo di gomma clorobutilica
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione
- 1 siringa preriempita da 4 ml di solvente con un pistone (polipropilene), uno stantuffo di gomma bromobutilica e un cappuccio della siringa con tappo (bromobutile)
- 1 stantuffo (polipropilene)

6.6 Precauzioni speciali per smaltimento e altre manipolazioni

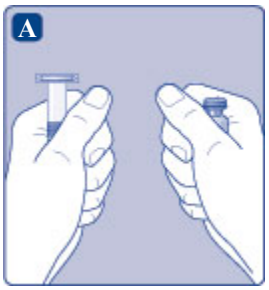
NovoEight deve essere somministrato per via endovenosa dopo la ricostituzione della polvere con il solvente contenuto nella siringa. Dopo la ricostituzione la soluzione è limpida o leggermente opalescente. Non usare soluzioni che appaiono torbide o presentano depositi.

E' necessario anche un set di infusione (tubicino e ago a farfalla), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di NovoEight.

Utilizzi sempre una tecnica asettica.

<u>Ricostituzione</u>

A)
Estrarre dalla confezione il flaconcino, l'adattatore per flaconcino e la siringa preriempita. Lasciare lo stantuffo all'interno della confezione. Portare il flaconcino e la siringa a temperatura ambiente. E' possibile fare questo tenendoli tra le mani fino a quando si avverte che sono caldi come le mani. Non usi altri modi per scaldare il flaconcino e la siringa preriempita.

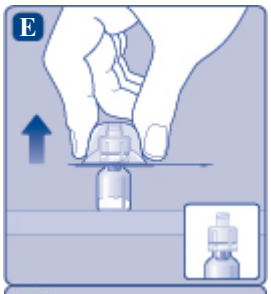


B)
Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è allentato o mancante, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma del flaconcino con un tampone sterile imbevuto di alcool e lasciare asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso.

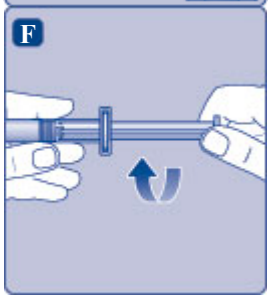
C)
Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per flaconcino. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore.
Non estragga con le dita l'adattatore del flaconcino dal cappuccio protettivo.

D)
Ruotare il sigillo protettivo e agganciare l'adattatore sul flaconcino. Una volta attaccato, non rimuovere l'adattatore dal flaconcino.

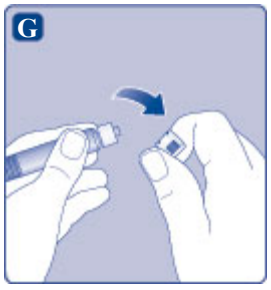
E)
Premere leggermente il cappuccio protettivo con il pollice e l'indice come mostrato. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'adattatore.



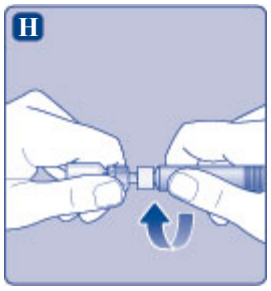
F)
Afferrare lo stantuffo dall'estremità e attaccare immediatamente lo stantuffo alla siringa avvitando in senso orario lo stantuffo al pistone all'interno della siringa preriempita fino a quando non si avverte una resistenza.



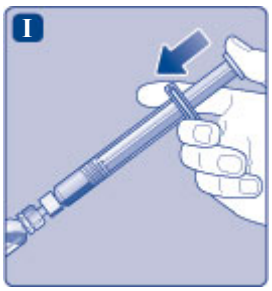
G)
Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura.
Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa.



H)
Avvitare la siringa preriempita con attenzione sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza.



I)
Tenere la siringa preriempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino.



J)
Tenere lo stantuffo premuto a fondo e ruotare delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Si raccomanda di utilizzare NovoEight immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

Se la dose richiede più di un flaconcino, ripetere i punti da A a J con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite.

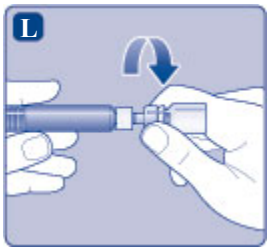
<u>Somministrazione della soluzione ricostituita</u>

K)
Tenere lo stantuffo premuto a fondo.
Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciare che torni indietro da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa.Tirare leggermente indietro lo stantuffo per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa.

Se si ha bisogno solo di una parte dell'intera dose, usare la scala sulla siringa per aspirare il volume necessario di soluzione ricostituita, secondo le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere.

Tenendo il flaconcino verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lentamente lo stantuffo fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.

L)
Svitare l’adattatore con il flaconcino.



NovoEight è ora pronto per l’iniezione. Individuare un sito adatto e lentamente iniettare NovoEight in vena per un periodo di 2 - 5 minuti.

Smaltimento
Dopo l’iniezione, gettare con cautela tutta la soluzione di NovoEight non utilizzata, la siringa con il set di infusione, il flaconcino con l’adattatore e altro materiale di scarto in accordo con le istruzioni del farmacista.

Non gettare con i rifiuti domestici.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONI ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

NovoEight 1000 UI
EU/1/13/888/003

NovoEight 1500 UI
EU/1/13/888/004

NovoEight 2000 UI
EU/1/13/888/005

NovoEight 3000 UI
EU/1/13/888/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
United Kingdom

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater. par. 7 della direttiva 2001/83CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP presentato e concordato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o

al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di NovoEight dopo la ricostituzione, contiene approssimativamente 62.5 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: Sodio cloruro, L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80, L-metionina, Cloruro di calcio diidrato, Sodio idrossido, Acido cloridrico
Solvente: Sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino con polvere, 4 ml di solvente in una siringa preriempita, stantuffo e adattatore sterile per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA CHE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTANZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ≤ 30°C per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi.
Fuori dal frigorifero: _____

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/888/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoEight 250 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codicie a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoEight 250 UI

Polvere per soluzione iniettabile

turoctocog alfa

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

250 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 500 UI

polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di NovoEight dopo la ricostituzione, contiene approssimativamente 125 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: Sodio cloruro, L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80, L-metionina, Cloruro di calcio diidrato, Sodio idrossido, Acido cloridrico
Solvente: Sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino con polvere, 4 ml di solvente in una siringa preriempita, stantuffo e adattatore sterile per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA CHE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTANZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero Non congelare

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ≤ 30°C per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi.
Fuori dal frigorifero: _____

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/888/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoEight 500 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codicie a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

INORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoEight 500 UI

Polvere per soluzione iniettabile

turoctocog alfa

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

500 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 1000 UI

polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di NovoEight dopo la ricostituzione, contiene approssimativamente 250 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: Sodio cloruro, L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80, L-metionina, Cloruro di calcio diidrato, Sodio idrossido, Acido cloridrico
Solvente: Sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino con polvere, 4 ml di solvente in una siringa preriempita, stantuffo e adattatore sterile per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA CHE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTANZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero Non congelare

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ≤ 30°C per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi.
Fuori dal frigorifero: _____

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/888/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoEight 1000 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codicie a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

INORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoEight 1000 UI Polvere per soluzione iniettabile

turoctocog alfa

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 1500 UI

polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di NovoEight dopo la ricostituzione, contiene approssimativamente 375 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: Sodio cloruro, L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80, L-metionina, Cloruro di calcio diidrato, Sodio idrossido, Acido cloridrico
Solvente: Sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino con polvere, 4 ml di solvente in una siringa preriempita, stantuffo e adattatore sterile per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA CHE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTANZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero Non congelare

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ≤ 30°C per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi.
Fuori dal frigorifero: _____

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/888/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoEight 1500 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codicie a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

INORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoEight 1500 UI

Polvere per soluzione iniettabile

turoctocog alfa

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1500 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 2000 UI

polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di NovoEight dopo la ricostituzione, contiene approssimativamente 500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: Sodio cloruro, L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80, L-metionina, Cloruro di calcio diidrato, Sodio idrossido, Acido cloridrico
Solvente: Sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino con polvere, 4 ml di solvente in una siringa preriempita, stantuffo e adattatore sterile per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA CHE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTANZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero Non congelare

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ≤ 30°C per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi.
Fuori dal frigorifero: _____

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/888/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoEight 2000 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codicie a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

INORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoEight 2000 UI

Polvere per soluzione iniettabile

turoctocog alfa

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

2000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoEight 3000 UI

polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di NovoEight dopo la ricostituzione, contiene approssimativamente 750 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: Sodio cloruro, L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80, L-metionina, Cloruro di calcio diidrato, Sodio idrossido, Acido cloridrico
Solvente: Sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino con polvere, 4 ml di solvente in una siringa preriempita, stantuffo e adattatore sterile per flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA CHE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTANZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero Non congelare

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ≤ 30°C per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi.
Fuori dal frigorifero: _____

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/888/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoEight 3000 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codicie a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

INORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoEight 3000 UI

Polvere per soluzione iniettabile

turoctocog alfa

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3000 UI

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoEight

Sodio cloruro 9 mg/ml

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

4 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoEight 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Questo include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è NovoEight e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoEight
3. Come usare NovoEight
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoEight
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è NovoEight e a che cosa serve

NovoEight contiene la sostanza attiva turoctocog alfa, cioè il fattore VIII della coagulazione umano. Il fattore VIII è una proteina naturalmente presente nel sangue che aiuta il sangue a coagulare.

NovoEight viene utilizzato in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) per il trattamento o la prevenzione di eventi emorragici (sanguinamenti) e può essere usato in pazienti di tutte le età.

Nei soggetti con emofilia A, il fattore VIII è mancante o non funziona correttamente. NovoEight sostituisce questo malfunzionamento o questa mancanza del fattore VIII e aiuta il sangue a coagulare nel punto in cui si verifica l'emorragia (il sanguinamento).

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoEight

Non usi NovoEight:
- se è allergico al principio attivo o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- se è allergico alle proteine di criceto.

Non usi NovoEight se manifesta uno di queste condizioni. Se non è sicuro, contatti il medico prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Consulti il medico prima di utilizzare NovoEight.

Esiste una possibilità, sebbene rara, che sviluppi una reazione anafilattica (una grave e improvvisa reazione allergica) a NovoEight. I primi segni di questo tipo di reazioni allergiche sono eruzioni cutanee, orticaria, ponfi, prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà nella respirazione, respiro sibilante, senso di costrizione toracica, sensazione generale di malessere e capogiri.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifesta, interrompa l'iniezione immediatamente e contatti il medico.

Consulti il medico se ritiene che il sanguinamento non sia stato controllato con la dose assunta, poiché le cause potrebbero essere molteplici. Alcune persone utilizzando questo medicinale posso sviluppare anticorpi verso il fattore VIII (conosciuti anche come inibitori del fattore VIII). Gli inibitori del fattore VIII possono rendere NovoEight meno efficace nella prevenzione o nel controllo del sanguinamento. Se questo accade può aver bisogno di una dose più elevata di NovoEight o di un altro medicinale per controllare il sanguinamento. Non aumenti la dose totale di NovoEight per controllare il sanguinamento senza prima aver parlato con il medico. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con fattore VIII, in particolar modo se ha sviluppato inibitori, poiché la loro formazione può ricomparire.

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se il suo sanguinamento o quello di di suo figlio non è stato controllato con NovoEight, informi il medico immediatamente.

Assunzione di altri medicinali e NovoEight
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o deve assumere altri medicinali.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o sta allattando, se sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
NovoEight non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

NovoEight contiene sodio
Questo medicinale, dopo la ricostituzione, contiene 28 mg di sodio (7 mg/ml). Consulti il medico in caso stia seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare NovoEight

Il trattamento con NovoEight deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A. Usi sempre questo medicinale esattamente come riferito dal medico. Se non è sicuro, verifichi con il medico stesso.

Il medico determinà la dose necessaria per lei, sulla base del peso corporeo e dei medicinali utilizzati.

Prevenzione delle emorragie
La dose usuale di NovoEight è tra 20 e 50 unità internazionali (UI) per kg di peso corporeo, iniettate ogni 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessarie iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

Trattamento delle emorragie
La dose di NovoEight è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

Uso nei bambini e negli adolescenti
NovoEight può essere utilizzato nei bambini di tutte le età. Nei bambini più giovani (sotto 12 anni) possono essere necessarie dosi più elevate o iniezioni più frequenti. Bambini (sopra 12 anni) e adolescenti possono usare le stesse dosi degli adulti.

Come prendere NovoEight
NovoEight è somministrato con un'iniezione in vena. Per maggiori informazioni vedere "Istruzioni su come usare NovoEight".

Se prende più NovoEight di quanto deve
Se prende più NovoEight di quanto deve, informi il medico e vada in ospedale immediatamente.

Se dimentica di utilizzare NovoEight
Se ha dimenticato una dose di NovoEight e non sa come compensare questa mancanza, consulti il medico.

Se interrompe la somministrazione NovoEight
Se interrompe la somministrazione di NovoEight può non essere più prottetto contro le emorragie e i sanguinamenti successivi possono non fermarsi.
Non interrompa la somministrazione di NovoEight senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono presentarsi i seguenti effetti indesiderati.

Nel caso in cui si verifichino reazioni allergiche (reazioni anafilattiche) (molto rare) gravi e improvvise, deve interrompere immediatamente l'iniezione. Se avverte uno dei seguenti sintomi precoci, deve contattare il medico immediatamente:

- difficoltà respiratoria, respiro corto o rantolio
- oppressione al petto
- gonfiore delle labbra e della lingua
- eruzione cutanea, orticaria, pomfi e prurito generalizzato
- capogiri o perdita della coscienza
- bassa pressione sanguigna (pelle pallida e fredda, accelerazione del battito cardiaco).

Sintomi gravi, inclusi difficoltà a deglutire e a respirare, arrossamento o gonfiore del viso o delle mani, necessitano di un rapido trattamento di emergenza.

Se ha una reazione allergica grave, il medico può cambiarle il medicinale.

Per i pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento), possono formarsi anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) con frequenza non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade, il medicinale può non agire correttamente e lei potrebbe avere un persistente sanguinamento. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

Effetti indesiderati comuni (che si verificano fino a 1 persona su 10)
- esami del sangue che mostrano cambiamenti delle funzionalità del fegato
- reazioni (arrossamenti e prurito) nel sito di iniezione

Effetti indesiderati non comuni (che si verificano fino a 1 persona su 100)
- stanchezza
- mal di testa
- capogiri

- difficoltà nel dormire (insonnia)
- battito cardiaco accellerato
- aumento della pressione sanguigna
- rash
- febbre
- vampate
- rigidità dei muscoli
- dolore ai muscoli
- dolore alle gambe e alle braccia
- gonfiore delle gambe e dei piedi
- artriti
- ematomi

Ulteriori effetti indesiderati in bambini e adolescenti
Gli effetti indesiderati osservati in bambini e adolescenti sono gli stessi osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NovoEight

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata dopo 'SCAD' sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino e della siringa preriempita. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Prima che NovoEight polvere venga ricostitutito, può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi. Registri l'inizio del periodo di conservazione di NovoEight a temperatura ambiente sulla confezione. Non conservi nuovamente NovoEight in frigorifero dopo essere stato conservato a temperatura ambiente.

Una volta ricostituito NovoEight deve essere utilizzato immediatamente. Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita di NovoEight, può essere usata entro 4 ore se conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) e entro 24 ore se conservata tra 2 °C – 8 °C. Conservi il medicinale ricostituito nel flaconcino. Se non usa immediatamente il medicinale, questo può non essere più sterile e potrebbe causare infezioni. Non conservi la soluzione senza il consiglio medico.

La polvere nel flaconcino appare bianca o leggermente gialla. Non usare la polvere se il colore ha subìto combiamenti.

La soluzione ricostituita è limpida o leggermente opalescente. Non usare questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contento della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoEight
- La sostanza attiva è turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA)). Ogni flaconcino di NovoEight contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI di turoctocog alfa.
- Gli altri eccipienti sono L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, sodio cloruro, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, sodio idrossido e acido cloridrico.
- L'eccipiente nel solvente è sodio cloruro 9 mg/ml.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)), la soluzione iniettabile preparata contiene rispettivamente 62,5, 125, 250, 375, 500 o 750 di UI turoctocog alfa per ml (sulla base del dosaggio di turoctocog alfa, 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI).

Descrizione dell'aspetto di NovoEight e contenuto della confezione
NovoEight è disponibile nelle confezioni da 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI.
Ogni confezione di NovoEight contiene un flaconcino con polvere bianca o leggermente gialla, una siringa preriempita da 4 ml di soluzione limpida e incolore, uno stantuffo e un adattatore per flaconcino.

Non tutte le confezione possono essere commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

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

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta il

Ulteriori fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni su come usare NovoEight

LEGGA ATTENTAMENTE QUESTE ISTRUZIONI PRIMA DI USARE NOVOEIGHT.

NovoEight è fornito in polvere. Prima dell'iniezione (somministrazione) deve ricostituirla con il solvente fornito nella siringa. Il solvente è una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). NovoEight ricostituito deve essere iniettato in vena (iniezione endovenosa). Il materiale contenuto in questa confezione è stato progettato per ricostituire ed iniettare NovoEight.

Avrà bisogno anche di un set di infusione (tubicino ed ago a farfalla), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di NovoEight.

Non usi il materiale senza una formazione adeguata da parte del medico o dell'infermiere.

Lavi sempre le mani e si assicuri che l'area attorno a lei sia pulita.

Quando prepara e inietta un medicinale direttamente in vena, è importante **usare una tecnica asettica e in assenza di germi.** Una tecnica impropria può introdurre germi che possono infettare il sangue.

Non apra il materiale fino a quando non è pronto ad usarlo.

Non utilizzi il materiale se è caduto o se è danneggiato. Utilizzi invece una nuova confezione.

Non utilizzi il materiale se è scaduto. Utilizzi invece una nuova confezione. La data di scadenza è stampata dopo 'SCAD' sulla confezione esterna, sul flaconcino, sull'adattatore del flaconcino e sulla siringa preriempita.

Non utilizzi il materiale se sospetta che sia stato contaminato. Utilizzi invece una nuova confezione.

Non getti uno qualsiasi degli elementi fino a quando non ha iniettato la soluzione ricostituita.

Il materiale è solo per singolo uso.

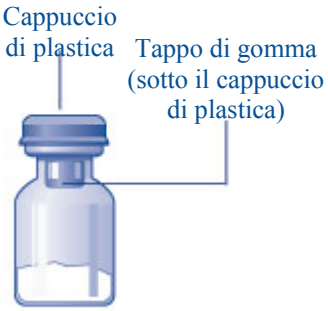
Contenuto

La confezione contiene:

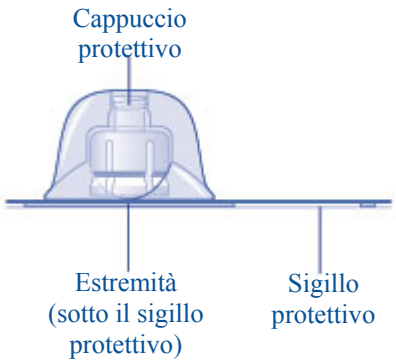
- 1 flaconcino con NovoEight polvere
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente
- 1 stantuffo (posto sotto la siringa)

Overview

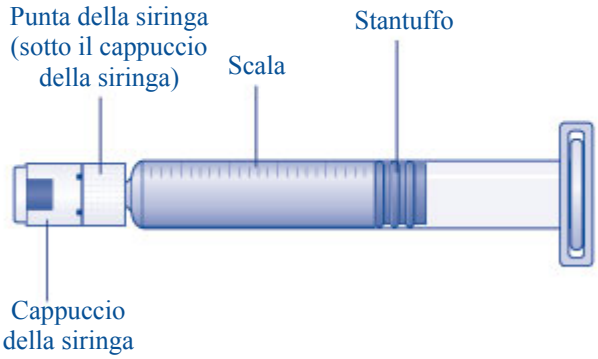
Flaconcino con NovoEight polvere



Adattatore del flaconcino



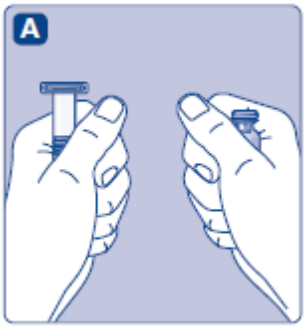
Siringa preriempita con solvente

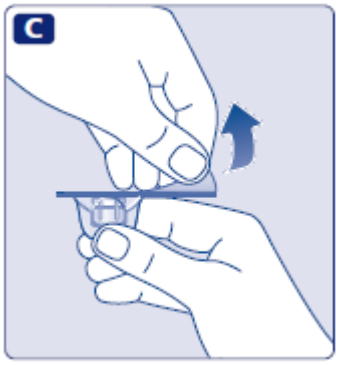
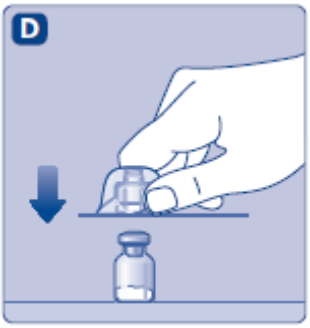
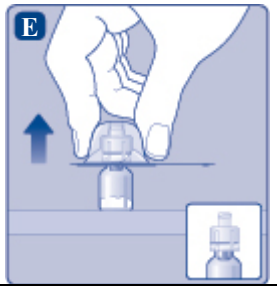


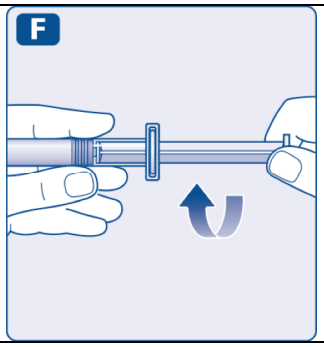
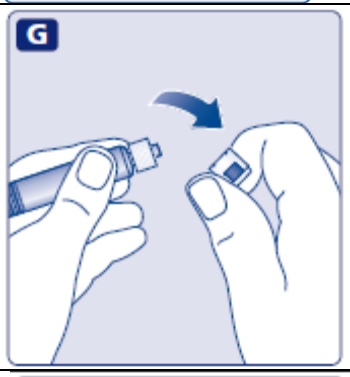
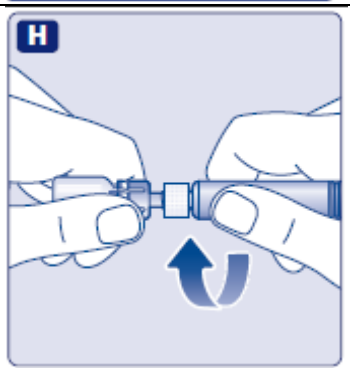
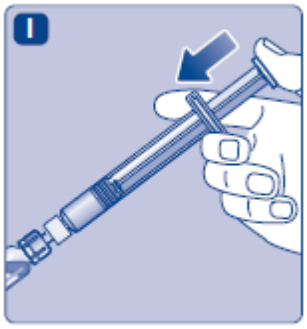
Pistone

1. Preparare il flaconcino e la siringa

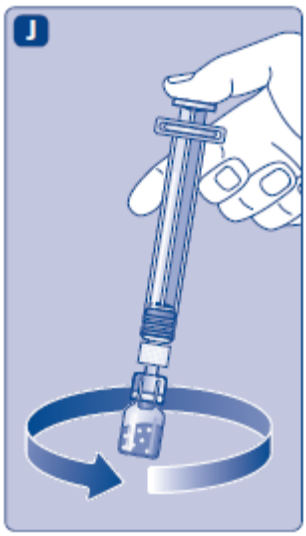
- **Estragga il numero di confezioni di NovoEight di cui ha bisogno.**
- **Controlli la data di scadenza.**
- **Controlli il nome, il dosaggio e il colore** della confezione, per assicurarsi che contenga il giusto prodotto.
- **Lavi le mani** e le asciughi adeguatamente con un asciugamano pulito o con un asciugatore per mani.
- Tiri fuori dalla confezione il flaconcino, l'adattatore per flaconcino e la siringa preriempita. **Lasci lo stantuffo intatto all'interno della confezione.**
- **Porti il flaconcino e la siringa a temperatura ambiente.** Può fare questo tenendoli tra le mani fino a quando non sente che sono caldi come le mani.
- **Non usi altri modi di scaldare** il flaconcino



e la siringa preriempita.	
• **Rimuova il cappuccio di plastica** dal flaconcino. **Se il cappuccio di plastica è allentato o mancante, non usi il flaconcino.** • **Pulisca il tappo di gomma** del flaconcino con un **tampone sterile imbevuto di alcool** e lo lasci asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso per assicurare che sia senza germi. • **Non tocchi il tappo di gomma con le dita poiché potrebbe trasferire germi.**	
2. Agganciare l'adattatore per flaconcino • **Rimuova il sigillo protettivo** dall'adattatore per flaconcino. **Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore.** **Non estragga l'adattatore dal cappuccio protettivo con le dita.** Se tocca la punta dell'adattatore del flaconcino, possono essere trasferiti germi dalle sue dita.	
• **Posizioni il flaconcino su una superficie piana e solida.** • **Ruoti il sigillo protettivo,** e agganci l'adattatore sul flaconcino. • **Una volta attaccato, non rimuova l'adattatore dal flaconcino.**	
• **Prema** leggermente **il cappuccio protettivo** con il pollice e l'indice come mostrato. **Rimuova il cappuccio** protettivo dall'adattatore. **Non sollevi l'adattatore dal flaconcino** quando rimuove il cappuccio protettivo.	
3. Agganciare lo stantuffo e la siringa • Afferri lo stantuffo dall'estremità e lo tiri fuori dalla confezione. **Non tocchi le parti o la filettatura dello stantuffo.** Se le tocca, pososno essere trasferiti germi dalla sue dita. • Agganci **immediatamente** lo stantuffo alla	

siringa avvitando in senso orario lo stantuffo al pistone, all'interno della siringa preriempita, fino a quando non avverte una resistenza.	
• **Rimuova il cappuccio della siringa** dalla siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura. • **Non tocchi la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa.** Se la tocca, possono essere trasferiti germi dalla sue dita. • **Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usi la siringa preriempita.**	
• **Avviti con attenzione la siringa preriempita** sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza.	
4. Ricostituire la polvere con il solvente • **Tenga la siringa preriempita leggermente inclinata** con il flaconcino rivolto verso il basso. • **Prema lo stantuffo** per iniettare tutto il solvente nella flaconcino.	

- **Tenga lo stantuffo premuto a fondo e ruoti** delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere non si scioglie.
- **Non agiti il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.**
- **Controlli la soluzione ricostituita.** Deve essere limpida tendente verso l'opalescente (leggermente poco chiara). **Se nota particelle visibili o alterazioni del colore, non la usi.** Usi invece una nuova confezione.



NovoEight deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato, il medicinale può essere non più sterile e può causare delle infezioni.

Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita di NovoEight, deve essere usata entro 4 ore se conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) e entro 24 ore se conservata tra 2 °C – 8 °C. Conservi il medicinale ricostituito nel flaconcino.

Non congeli la soluzione ricostituita di NovoEight nè la conservi nella siringa.

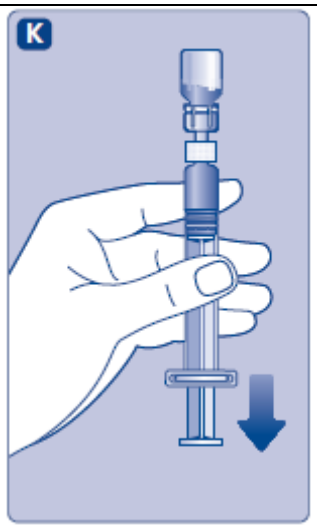
Non conservi la soluzione senza il consiglio medico.

Tenga la soluzione ricostituita di NovoEight al riparo dalla luce.

Se la sua dose richiede più di un flaconcino, ripeta i punti da **A** a **J** con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite, fino al raggiungimento della dose necessaria.

- **Tenga lo stantuffo premuto a fondo.**
- **Ruoti la siringa** con il flaconcino rivolto verso il basso.
- **Smetta di premere lo stantuffo e lo lasci tornare indietro** da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa.
- **Tiri leggermente indietro lo stantuffo** per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa.
- **Se ha bisogno solo di una parte dell'intera dose, usi la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione ricostituita deve somministrare, secondo le istruzione fornite dal medico o dall'infermiere.**

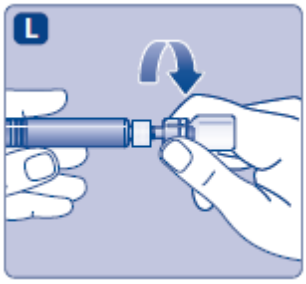
  Se, a questo punto, c'è troppa aria nella siringa, inietti l'aria nel flaconcino.
- Tenendo il flaconcino verso il basso**,**



picchietti delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto.

- **Spinga** lentamente **lo stantuffo** fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.

- **Sviti l'adattatore** con il flaconcino.
- **Non tocchi la punta della siringa**. Se la tocca, possono essere trasferiti germi dalla sue dita.



5. Iniettare la soluzione ricostituita

NovoEight è ora pronto per essere iniettato in vena.

- Inietti la soluzione ricostituita secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere.
- Inietti lentamente per 2 - 5 minuti.
- Non misceli NovoEight con un'altra soluzione endovenosa o con altri medicinali.

Iniettare NovoEight attraverso connettori senza ago per cateteri venosi centrali

Attenzione: la siringa preriempita è di vetro ed è progettata per essere compatibile con connettori standard luer-lock. Alcuni connettori senza ago con una estremità interna, non sono compatibili con le siringhe preriempite. Questa incompatibilità può impedire la somministrazione del medicinale e/o danneggiare il connettore senza ago.

Iniettare la soluzione attraverso un sistema di accesso venoso centrale (CVC) come un catetere venoso centrale o un port sottocutaneo:

- Usi una tecnica asettica e in assenza di germi. Segua le istruzioni sul corretto uso del connettore e del catetere venoso centrale (CVC) come suggerito dal medico o dall'infermiere.
- L'iniezione all'interno di un CVC può richiede l'uso di una siringa di plastica sterile da 10 ml per il prelievo della soluzione ricostituita. Questo passaggio deve essere fatto dopo il punto J.
- Se il tubicino del CVC ha bisogno di essere lavato prima e dopo l'iniezione con NovoEight, usi una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9mg/ml.

Smaltimento

- **Dopo l'iniezione, getti** tutta la soluzione di NovoEight non usata, la siringa con il set di infusione, il flaconcino con l'adattatore e altri materiali di scarto come indicato dal medico o dall'infermiere.

  Non li getti insieme ai rifiuti domestici.

Non smonti il materiale prima dello smaltimento.

Non riusi il materiale.

ALLEGATO IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Attualmente il trattamento dell'emofilia congenita si basa su terapia profilattica o terapia sostitutiva con fattore VIII della coagulazione (FVIII) su richiesta. La terapia sostitutiva con fattore VIII può essere categorizzata, in generale, in due grandi classi di prodotti: fattore VIII derivato dal plasma (pdFVIII) e ricombinante (rFVIII). Nell'Unione europea, è autorizzato l'uso di una vasta gamma di singoli prodotti a base di pdFVIII e rFVIII.

Una complicazione maggiore della terapia a base di FVIII consiste nella comparsa di alloanticorpi IgG (inibitori) che neutralizzano l'attività del FVIII, causando una perdita del controllo dell'emorragia. Il trattamento di pazienti che hanno sviluppato tali inibitori richiede un'attenta gestione individuale poiché possono rivelarsi resistenti alla terapia.

Un trattamento con entrambi pdFVIII e rFVIII può portare allo sviluppo di inibitori (testati con il metodo Nijmegen del saggio Bethesda e definiti come ≥0,6 unità Bethesda (BU) per un inibitore "a basso titolo" e >5 BU per un inibitore "ad alto titolo").

La comparsa di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A, cui sono stati somministrati prodotti a base di FVIII, si verifica principalmente in pazienti non trattati in precedenza (previously-untreated patients, PUP) o in pazienti minimamente trattati (minimally treated patients, MTP) che rientrano ancora nei primi 50 giorni di esposizione al trattamento. Gli inibitori hanno meno probabilità di manifestarsi nei pazienti precedentemente trattati (previously-treated patients, PTP).

I fattori di rischio noti per lo sviluppo di inibitori possono essere raggruppati in fattori correlati al trattamento e fattori correlati al paziente.

- I fattori di rischio correlati al paziente comprendono: tipo di mutazione del gene F8, gravità dell'emofilia, etnia, anamnesi familiare per lo sviluppo di inibitori e possibile formazione di HLA-DR (antigene leucocitario umano - correlato ad antigene D).
- I fattori di rischio correlati al trattamento comprendono: intensità dell'esposizione, numero di giorni di esposizione, trattamento su richiesta che rappresenta un rischio maggiore rispetto alla profilassi, in particolare nell'ambito di segnali premonitori quali trauma o intervento chirurgico, e la giovane età al primo trattamento, che rappresenta un rischio più elevato.

Se vi siano notevoli differenze nel rischio di sviluppo di inibitori tra i diversi tipi di prodotti sostitutivi del FVIII rimane un'area di incertezza. Da un punto vista biologico, sono plausibili le differenze tra prodotti all'interno di ciascuna classe di FVIII e, di conseguenza, i rischi differenziati tra i singoli prodotti. La classe pdFVIII consiste di prodotti con o senza fattore di von Willebrand (FvW) e quelli che ce l'hanno ne contengono vari livelli. Alcuni studi sperimentali hanno suggerito un ruolo per il FvW che consiste nel proteggere gli epitopi del FVIII dal riconoscimento da parte delle cellule presentanti l'antigene, riducendo così l'immunogenicità, sebbene questo rimanga teorico. Il FvW non è presente nel rFVIII, ma vi è una notevole eterogeneità all'interno della classe rFVIII dovuta, per esempio, ai vari processi di produzione utilizzati, da cui l'ampia gamma di prodotti provenienti da svariati produttori nell'arco degli ultimi 20 anni. Questi vari processi produttivi (incluse le linee cellulari differenti utilizzate per progettare i prodotti a base di rFVIII) possono in teoria comportare un'immunogenicità differenziata.

Nel maggio 2016 fu pubblicata sulla rivista "New England Journal of Medicine" una sperimentazione controllata randomizzata in aperto che si era proposta di trattare l'incidenza degli inibitori tra le due classi (i prodotti a base di pdFVIII rispetto a quelli a base di rFVIII)[1]. Questa sperimentazione, nota come lo studio SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers), fu condotta per valutare il rischio relativo degli inibitori in pazienti trattati con pdFVIII rispetto a rFVIII. È emerso che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta dell'87 % di tutti gli inibitori rispetto a quelli trattati con prodotti a base di pdFVIII (che contenevano FvW) (rapporto di rischio, 1,87, 95 % IC, da 1,17 a 2,96).

Il 6 luglio 2016, il Paul-Ehrlich-Institut, Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare il potenziale impatto dei risultati dello studio SIPPET sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti in questione a base di FVIII e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle stesse e sull'attuazione di eventuali attività di minimizzazione del rischio. Il deferimento riguarda il rischio di sviluppo di inibitori nei PUP.

A seguito della recente pubblicazione dello studio SIPPET, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati invitati a verificare il potenziale impatto dei risultati di questo studio e altri dati relativi

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

alla sicurezza in merito allo sviluppo di inibitori nei PUP in riferimento all'autorizzazione all'immissione in commercio del loro prodotto a base di FVIII, tenendo conto anche delle attività di minimizzazione del rischio.
Inoltre, gli autori principali dello studio SIPPET sono stati invitati a rispondere a una serie di domande riguardanti le metodologie e i risultati dello studio e a presentare le loro conclusioni alla riunione plenaria del PRAC del febbraio 2017. Le informazioni fornite dagli autori principali dello studio SIPPET nel corso del deferimento sono state anche prese in considerazione dal PRAC nella formulazione della conclusione.

Discussione clinica

Studi osservazionali pubblicati

Le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fatto riferimento a una serie di studi osservazionali pubblicati (tra cui il CANAL, il RODIN, il FranceCoag, l'UKHCDO) che hanno cercato di esaminare eventuali rischi differenziati di sviluppo di inibitori tra le classi di pdFVIII e rFVIII, nonché tra i prodotti all'interno della classe di rFVIII.
Questi studi hanno prodotto risultati diversi e risentono dei limiti propri degli studi osservazionali, in particolare della possibile distorsione da selezione. Il rischio di sviluppo di inibitori è multifattoriale (oltre a qualsiasi presunto rischio specifico al prodotto) e tali studi non sono sempre stati in grado di raccogliere informazioni su covariate pertinenti e, di conseguenza, di adeguare le analisi; i restanti fattori di confondimento sono inevitabilmente un'incertezza considerevole. Inoltre, nel tempo vi sono stati cambiamenti nel processo di produzione dei singoli prodotti e cambiamenti nei regimi terapeutici tra i centri, pertanto non sono sempre possibili confronti "omogenei" tra i prodotti. Questi fattori rendono difficile il controllo di tali studi e l'interpretazione dei risultati.
Lo studio CANAL[2] non ha riscontrato alcuna prova di una differenza di classe, inclusi i prodotti a base di pdFVIII contenenti quantità notevoli di fattore di von Willebrand; per gli inibitori "clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,7 (95 % IC 0,4-1,1) e per gli inibitori ad alto titolo (≥5 BU) è stato di 0,8 (95 % IC 0,4-1,3).
Anche lo studio RODIN/Pednet[3] non ha trovato alcuna prova di una differenza di classe nel rischio di inibitori tra tutti i pdFVIII rispetto a tutti i rFVIII; per gli inibitori "clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,96 (95 % IC 0,62-1,49) e per gli inibitori ad alto titolo (≥5 BU/ml) è stato di 0,95 (95 % IC 0,56-1,61). Tuttavia, lo studio ha dimostrato un rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per octocog alfa a base di rFVIII di 2ª generazione (Kogenate FS/Helixate NexGen) rispetto a octocog alfa a base di rFVIII di 3ª generazione (determinato esclusivamente dai dati per Advate).
Simile al RODIN/Pednet, lo studio UKHCDO ha dimostrato un significativo rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII di 2ª generazione) rispetto a Advate (rFVIII di 3ª generazione). Ciò nonostante questo è diventato non significativo quando i pazienti britannici (altresì inclusi nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi. È stato inoltre dimostrato un rischio maggiore con Refacto AF (un altro rFVIII di 3ª generazione) rispetto a Advate, ma solo in riferimento allo sviluppo di tutti gli inibitori. Come lo studio UKHCDO, il FranceCoag non ha riscontrato un maggior rischio statisticamente significativo per uno qualsiasi dei prodotti a base di rFVIII rispetto a Advate quando i pazienti francesi (inclusi anche nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi.
È stato constatato che, prima dell'attuale deferimento, il PRAC aveva già esaminato le implicazioni degli studi RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag per le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE dei prodotti a base di FVIII. Nel 2013, il PRAC era giunto alla conclusione che i risultati dello studio RODIN/Pednet non fossero abbastanza esaurienti da consentire di trarre conclusioni sul fatto che Kogenate FS/Helixate NexGen fosse associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti. Nel 2016, il PRAC ha esaminato i risultati di una meta-analisi di tutti e tre gli studi (RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) ed è giunto nuovamente alla conclusione che gli elementi attualmente disponibili non confermano che Kogenate Bayer/Helixate NexGen sia associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante nei PUP.

Studi sponsorizzati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un'analisi dello sviluppo degli inibitori a basso e ad alto titolo nei PUP affetti da emofilia A (FVIII < 1 %) grave derivante da tutte le

[2] http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf
[3] Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf

sperimentazioni cliniche e studi osservazionali condotti con i loro prodotti, insieme a una discussione critica sui limiti di questi studi.
I dati provenivano da un'ampia serie di studi eterogenei su tutti i prodotti e nel corso degli anni. Molti di questi studi sono stati di minore portata e non specificatamente concepiti per valutare il rischio di inibitori nei PUP affetti da emofilia A grave. Gli studi sono stati per la maggior parte a braccio singolo e non forniscono dati per svolgere un'analisi comparativa (né tra pdFVIII e rFVIII come raffronto di classe né all'interno della classe rFVIII). Tuttavia, le stime generali delle percentuali di inibitori tratte da tali studi in riferimento ai singoli prodotti sono ampiamente in linea con i risultati tratti da importanti studi osservazionali.
Tra gli studi più importanti e più rilevanti sui prodotti a base di pdFVIII, le percentuali di inibitori osservate (spesso senza indicazione se ad alto o a basso titolo) oscillavano tra il 3,5 % e il 33 %, con gran parte intorno al 10-25 %. Comunque, in molti casi sono state fornite poche informazioni sulle metodologie, sulle popolazioni di pazienti e sulla natura degli inibitori al fine di valutare le informazioni nel contesto di dati pubblicati più di recente. Per la maggior parte dei prodotti a base di rFVIII, sono disponibili dati più aggiornati e più rilevanti tratti da sperimentazioni cliniche condotte sui PUP. Le percentuali di inibitori in questi studi oscillano tra il 15 % e il 38 % per tutti gli inibitori e tra il 9 % e il 22,6 % per gli inibitori ad alto titolo, ovvero rientrano nell'intervallo "molto comuni".
Il PRAC ha anche preso in esame i risultati provvisori presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da studi in corso di CSL (CRD019_5001) e Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).
Inoltre, il PRAC ha esaminato le sperimentazioni cliniche e la letteratura scientifica in merito agli inibitori *de novo* nei PTP. L'analisi ha dimostrato che la frequenza dello sviluppo di inibitori è molto più bassa nei PTP rispetto ai PUP. I dati disponibili hanno mostrato che in molti studi tra cui il registro EUHASS (Iorio A, 2017[4]; Fischer K, 2015[5]) la frequenza potrebbe essere classificata come "non comune".

Lo studio SIPPET

Lo studio SIPPET è stato una sperimentazione in aperto, randomizzata, multicentrica e multinazionale che ha analizzato l'incidenza degli alloanticorpi neutralizzanti nei pazienti affetti da grave emofilia A congenita (concentrazione plasmatica del FVIII <1 %) con l'uso di concentrati a base di pdFVIII o di rFVIII. Sono stati inclusi pazienti idonei (< 6 anni, di sesso maschile, con emofilia A grave, nessun trattamento precedente con qualsiasi concentrato a base di FVIII o solo un minimo trattamento con componenti ematici) provenienti da 42 centri. Gli esiti primari e secondari rilevati nello studio sono stati rispettivamente l'incidenza di tutti gli inibitori (≥0,4 BU/ml) e l'incidenza degli inibitori ad alto titolo (≥5 BU/ml).
Gli inibitori si sono sviluppati in 76 pazienti, 50 dei quali mostravano inibitori ad alto titolo (≥5 BU). Gli inibitori si sono sviluppati in 29 pazienti dei 125 trattati con pdFVIII (20 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo) e in 47 pazienti dei 126 trattati con rFVIII (30 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo). L'incidenza cumulativa di tutti gli inibitori è stata del 26,8 % (intervallo di confidenza [IC] al 95 %, da 18,4 a 35,2) con pdFVIII e del 44,5 % (95 % IC, da 34,7 a 54,3) con rFVIII; l'incidenza cumulativa degli inibitori ad alto titolo è stata rispettivamente del 18,6 % (95% IC, da 11,2 a 26,0) e del 28,4 % (95 % IC, da 19,6 a 37,2). Nei modelli di regressione di Cox per l'endpoint primario di tutti gli inibitori, rFVIII è stato associato a un'incidenza più alta dell'87 % rispetto a pdFVIII (rapporto di rischio, 1,87; 95 % IC, da 1,17 a 2,96). Quest'associazione è stata sistematicamente osservata in analisi a più variabili. Per quanto riguarda gli inibitori ad alto titolo, il rapporto di rischio è stato di 1,69 (95 % IC, da 0,96 a 2,98).

Riunione ad hoc del gruppo di esperti

Il PRAC ha esaminato i pareri espressi dagli esperti durante una riunione ad hoc. Il gruppo di esperti ha ritenuto che le fonti di dati pertinenti disponibili sono state esaminate. Il gruppo di esperti ha suggerito che sono necessari ulteriori dati per stabilire se vi siano differenze clinicamente rilevanti nella frequenza dello sviluppo di inibitori tra i diversi prodotti a base di fattore VIII e che, in linea di massima, tali dati devono

[4] Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. Haemophilia. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.
[5] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

essere raccolti separatamente per i singoli prodotti, dato che sarebbe difficile generalizzare il livello di immunogenicità in tutte le classi di prodotti (ovvero ricombinanti rispetto a derivati dal plasma).
Gli esperti hanno inoltre convenuto che nel complesso il livello di immunogenicità dei diversi prodotti è stato sufficientemente descritto mediante le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto proposte dal PRAC che hanno evidenziato la rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori (nella fattispecie inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo), nonché la frequenza "molto comune" nei PUP e "non comune" nei PTP. Gli esperti hanno anche suggerito studi che potrebbero ulteriormente caratterizzare le proprietà immunogeniche dei medicinali a base di fattore VIII (per es., studi osservazionali meccanicistici).

Discussione
Il PRAC ha ritenuto che, in qualità di sperimentazione prospettica randomizzata, lo studio SIPPET ha evitato molte delle limitazioni progettuali degli studi osservazionali e basati su registri effettuati finora al fine di valutare il rischio dello sviluppo di inibitori nei PUP. Comunque il PRAC è del parere che vi siano incertezze riguardo ai risultati dello studio SIPPET che precludono la conclusione dell'esistenza di un rischio più elevato di sviluppo di inibitori nei PUP trattati con prodotti a base di rFVIII rispetto ai prodotti a base di pdFVIII studiati in questa sperimentazione clinica, come illustrato di seguito.

- L'analisi SIPPET non consente di giungere a conclusioni specifiche per il prodotto poiché essa si riferisce solo a un numero limitato di determinati prodotti a base di FVIII. Lo studio non è stato concepito e strutturato per generare dati specifici per il prodotto sufficienti e, conseguentemente, per trarre conclusioni in merito al rischio di sviluppo di inibitori per i singoli prodotti. Nello specifico, solo a 13 pazienti (10 % del braccio del FVIII) è stato somministrato un prodotto a base di rFVIII di terza generazione. Tuttavia, nonostante l'insufficienza di prove evidenti a sostegno dei rischi differenziati tra i prodotti a base di rFVIII, non si possono escludere tali rischi differenziati, data l'eterogeneità della classe di prodotti con differenze nella composizione e nelle formulazioni. Dunque, sussiste un elevato grado di incertezza sull'estrapolazione dei risultati del SIPPET a tutta la classe rFVIII, in particolare per i prodotti a base di rFVIII autorizzati più di recente che non sono stati inclusi nella sperimentazione SIPPET.
- Lo studio SIPPET presenta dei limiti metodologici, con una particolare incertezza riguardo al fatto che il processo di randomizzazione (dimensione dei blocchi di 2) possa aver introdotto nello studio una distorsione da selezione.
- Vi sono stati inoltre degli scostamenti rispetto al protocollo finale e al programma di analisi statistica. I dubbi statistici includono il fatto che non sia stata pubblicata alcuna analisi primaria predefinita e il fatto che lo studio sia stato interrotto prima a seguito della pubblicazione dello studio RODIN in cui si affermava che Kogenate FS potesse essere associato a un rischio maggiore di formazione di inibitori. Sebbene non potesse essere evitata, la fine anticipata di una sperimentazione in aperto solleva l'eventualità di distorsione da parte dello sperimentatore e un aumento della probabilità di rilevazione di un effetto non presente.
- I regimi terapeutici nell'UE sono diversi da quelli all'interno dello studio SIPPET. Pertanto, la rilevanza per la pratica clinica nell'UE (e di conseguenza per i prodotti soggetti a questa procedura) è discutibile. È incerto se i risultati del SIPPET possano essere estrapolati al rischio di inibitori nei PUP nell'attuale pratica clinica dell'UE poiché, in studi precedenti, la modalità e l'intensità del trattamento sono stati indicati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori. Altrettanto significativo, i riassunti delle caratteristiche del prodotto nell'UE non includono la profilassi modificata (come definito nello studio SIPPET) come una posologia autorizzata, e l'impatto del palese squilibrio nelle altre combinazioni non precisate della modalità di trattamento non è chiaro nei risultati del SIPPET. Dunque, rimane incerto se lo stesso rischio differenziato di sviluppo di inibitori osservato nello studio SIPPET sia evidente in popolazioni di pazienti trattate con cure normali in altri paesi in cui la modalità di trattamento (ovvero la profilassi primaria) è diversa da quella nello studio. Gli ulteriori elementi di precisazione forniti dagli autori del SIPPET non chiariscono completamente questa incertezza.

Considerati i sopra citati risultati dello studio SIPPET, considerata la letteratura pubblicata e considerate tutte le informazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i pareri degli esperti espressi alla riunione ad hoc degli esperti, il PRAC è giunto alla conclusione che:

- lo sviluppo di inibitori è un rischio individuato con entrambi i prodotti sia a base di pdFVIII sia a base di rFVIII. Sebbene gli studi clinici abbiano individuato un numero limitato di casi di sviluppo di

inibitori per alcuni prodotti singoli, tendono a essere studi ridotti con limiti metodologici o studi non strutturati in maniera adeguata per valutare questo tipo di rischio.

- I prodotti a base di FVIII sono eterogenei e non si può escludere la possibilità di percentuali diverse di sviluppo di inibitori tra i singoli prodotti.
- Studi singoli hanno individuato un diverso sviluppo di inibitori nei vari prodotti, ma il confronto diretto dei risultati dello studio è discutibile a causa della diversità delle metodologie di studio e delle popolazioni di pazienti nel corso del tempo.
- Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi.
- Infine, il PRAC ha osservato che attualmente la maggior parte degli studi che valutano un rischio differenziato di sviluppo di inibitori tra le classi di prodotti a base di FVIII risente di una serie di potenziali limitazioni metodologiche e, sulla base dei dati disponibili esaminati, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nel rischio relativo tra le classi di prodotti a base di FVIII. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC ha raccomandato i seguenti aggiornamenti dei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto nonché dei paragrafi 2 e 4 del foglio illustrativo per i prodotti a base di FVIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) come segue:

- il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII (in particolare, un'avvertenza sulle conseguenze cliniche di inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo).
- Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Dato che le prove dimostrano che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportano un rischio di sviluppo di inibitori, tali affermazioni devono essere soppresse. I dati disponibili supportano una frequenza di sviluppo di inibitori del FVIII entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, pertanto il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto. Per i prodotti il cui paragrafo 4.2 contiene la seguente affermazione in riferimento ai PUP: *"<Pazienti non trattati in precedenza. La sicurezza e l'efficacia di {Nome (di fantasia)} in pazienti non trattati in precedenza non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili. >*)", la frequenza sopra esposta per i PUP non deve essere applicata. In merito al paragrafo 5.1, qualsiasi riferimento a studi sullo sviluppo di inibitori nei PUP e nei PTP deve essere eliminato a meno che gli studi siano stati condotti nel rispetto di un piano di indagine pediatrica o che gli studi forniscano prove evidenti di una frequenza di inibitori nei PUP inferiore a *"molto comune"*o per i PTP diversa da *"non comune"* (come stabilito negli allegati della relazione di valutazione del PRAC).
  A seguito della valutazione della totalità delle risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per susoctocog alfa (Obizur), il PRAC è del parere che l'esito di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 non si applichi a questo prodotto vista l'indicazione di Obizur (emofilia A acquisita dovuta ad anticorpi inibitori nei confronti del FVIII endogeno) e la popolazione bersaglio diversa.

Rapporto rischio/beneficio

In base alle prove attualmente disponibili provenienti dallo studio SIPPET, nonché ai dati tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i pareri espressi dagli esperti della riunione ad hoc degli esperti, il PRAC ha convenuto che i dati attualmente disponibili non forniscono prove chiare e coerenti di eventuali differenze significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra i prodotti a base di rFVIII e

pdFVIII. Non è possibile trarre conclusioni su un eventuale ruolo del FvW nella protezione contro lo sviluppo di inibitori.
Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP.
Singoli studi hanno individuato un ampio spettro di frequenza di inibitori tra i vari prodotti nei PUP e lo studio SIPPET non è stato concepito per fare distinzioni tra i singoli prodotti di ciascuna classe. Per via di metodi di studio molto diversi e delle diverse popolazioni di pazienti che sono state esaminate nel tempo, e di risultati inconsistenti nei vari studi, il PRAC ha constatato che la totalità delle prove non supporta una conclusione secondo cui i medicinali a base di fattore VIII ricombinante, come classe, rappresentino un rischio maggiore di sviluppo di inibitori rispetto alla classe derivata dal plasma.
Inoltre, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.
In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragie nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII), rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Procedura di riesame

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC in occasione della riunione del PRAC di maggio 2017, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio LFB Biomedicaments ha espresso il proprio disaccordo nei confronti dell'iniziale raccomandazione del PRAC.
Date le motivazioni dettagliate fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

Discussione del PRAC sui motivi del riesame

Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi. I risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.
Nel complesso, il PRAC conferma le proprie conclusioni secondo cui le informazioni standardizzate sulla frequenza in riferimento ai prodotti a base di FVIII nei PUP e nei PTP devono essere comprese nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, a meno che non venga dimostrato un altro intervallo di frequenza per uno specifico medicinale tramite studi clinici esaurienti i cui risultati verrebbero riassunti nel paragrafo 5.1.

Consultazione di esperti

Il PRAC ha consultato un gruppo di esperti invitati ad un'apposita riunione su alcuni degli aspetti che rientravano nelle motivazioni dettagliate presentate da LFB Biomedicaments.
Nel complesso, il gruppo di esperti ha supportato le conclusioni iniziali del PRAC e ha convenuto che le informazioni sul prodotto proposte forniscono un adeguato livello di informazioni per provvedere correttamente alla comunicazione relativa al rischio di sviluppo di inibitori a medici e pazienti. Non è stata raccomandata alcuna ulteriore comunicazione riguardante i fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori oltre alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) né attività di minimizzazione del rischio aggiuntive.
Il gruppo ha anche convenuto che i dati specifici sulla frequenza degli inibitori per ciascun prodotto non devono essere inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dato che gli studi disponibili non sono adeguatamente strutturati per trarre delle conclusioni precise sulla frequenza assoluta per ciascun prodotto o sulla frequenza relativa degli inibitori tra i prodotti.
Gli esperti hanno sottolineato che occorre incoraggiare una collaborazione tra mondo accademico, settore industriale e regolatori al fine di raccogliere dati armonizzati tramite i registri.

Conclusioni del PRAC

Infine, a seguito della valutazione iniziale e della procedura di riesame, il PRAC ha confermato la propria conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).
Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 1 settembre 2017 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC
Considerato che,

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano (vedere Allegato I e Allegato A);
- il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati riguardo al rischio di sviluppo di inibitori per le classi di prodotti a base di FVIII ricombinante e derivato da plasma in pazienti non trattati in precedenza (PUP). Questi includono la letteratura pubblicata (studio SIPPET[6]), i dati generati nelle singole sperimentazioni cliniche e una serie di studi osservazionali presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi i dati generati in importanti studi multicentrici di coorte, i dati presentati dalle autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE nonché le risposte fornite dagli autori dello studio SIPPET. Il PRAC ha inoltre preso in esame le motivazioni presentate da LFB Biomedicaments come base per la propria richiesta di un riesame della raccomandazione del PRAC e i pareri delle due riunioni di esperti del 22 febbraio e del 3 agosto 2017;
- il PRAC ha osservato che lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso in totale un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti che non sono inclusi in tali studi;
- il PRAC ha inoltre ritenuto che gli studi sinora condotti risentono di una serie di limitazioni metodologiche e, tutto sommato, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nei rischi relativi tra le classi di prodotti a base di FVIII sulla base dei dati disponibili. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII. Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP;
- il PRAC ha osservato che l'efficacia e la sicurezza dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A sono state stabilite. Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificati gli aggiornamenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto per i prodotti a base di FVIII: il paragrafo 4.4 deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII. Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. I risultati derivanti da studi clinici non sufficientemente esaurienti (per es. che risentono di limitazioni metodologiche) non devono essere compresi nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei prodotti a base di FVIII. Il PRAC ha raccomandato, di conseguenza, di modificare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Inoltre, poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC ha raccomandato che le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) relative a tali prodotti

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

debbano essere allineate con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

Pertanto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole e ha raccomandato le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.