

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoEight 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NovoEight 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight etwa 62,5 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight etwa 125 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight etwa 250 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1500 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight etwa 375 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight etwa 500 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight etwa 750 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) beschriebenen chromogenen Tests bestimmt. Die spezifische Aktivität von NovoEight beträgt etwa 8.300 I.E./mg Protein.

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS)) ist ein gereinigtes Protein mit 1.445 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von etwa 166 kDA. Es wird unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert und im Zellkulturprozess, in der Aufreinigung und in der Endformulierung ohne die Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs hergestellt.

Turoctocog alfa ist ein an der B-Domäne verkürzter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (B-Domäne besteht aus 21 Aminosäuren der B-Domäne des Wildtyps) ohne weitere Modifikationen in der Aminosäuresequenz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Das Arzneimittel enthält 30,5 mg Natrium pro rekonstituierter Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes oder leicht gelbes Pulver oder krümelige Masse.

Klare und farblose Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).

NovoEight kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes stehen.

Behandlungsüberwachung

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Anpassung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Kontrolle der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts sollte für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. In einer Studie zur Einzeldosis-Pharmakokinetik bei Erwachsenen stiegen die maximale Exposition (C_{max}) und die Gesamtexposition (AUC) mit ansteigendem Body Mass Index (BMI) an. Dies weist darauf hin, dass möglicherweise Dosisanpassungen benötigt werden. Für untergewichtige Patienten ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) wird möglicherweise eine Erhöhung der Dosis und für adipöse Patienten ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) möglicherweise eine Reduktion der Dosis benötigt. Es gibt allerdings keine ausreichenden Daten, um spezifische Dosisanpassungen empfehlen zu können, siehe Abschnitt 5.2.

Insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mit Hilfe einer Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierten einstufigen *in vitro* Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Zudem können signifikante Abweichungen in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph. Eur. auftreten. Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor-VIII-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den nachfolgend aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor-VIII-Aktivität nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel (in % des Normbereichs oder in I.E./dl) im angegebenen Behandlungszeitraum abfallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Therapie (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Wiederholung alle 12–24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Blutung (erkennbar anhand der Schmerzen) gestillt ist oder eine Wundheilung eintritt.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Wiederholung der Infusion alle 12–24 Stunden über 3–4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Infusion alle 8–24 Stunden, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Operationen</u>		
<i>Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen</i>	30–60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt.
<i>Größere Eingriffe</i>	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8–24 Stunden, bis zur ausreichenden Wundheilung, anschließend Weiterbehandlung für mindestens 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30–60 % (I.E./dl)

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20–40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20–50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. Bei Erwachsenen und Jugendlichen (> 12 Jahre) kann ein weniger häufiges Dosierungsschema (40–60 I.E./kg jeden dritten Tag oder zweimal wöchentlich) angewendet werden. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Chirurgische Eingriffe

Es gibt begrenzte Erfahrungen bezüglich chirurgischer Eingriffe bei pädiatrischen Patienten.

Ältere Menschen

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten unter 12 Jahren betragen die empfohlenen Dosen 25–50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 25–60 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. Bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren entsprechen die Dosierungsempfehlungen denen für Erwachsene.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die empfohlene Infusionsrate für NovoEight beträgt 1–2 ml/min. Die Infusionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollte der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Produkts nachvollziehbar dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf NovoEight sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen, welche bei einigen Patienten allergische Reaktionen auslösen können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten ist, aber während der gesamten Lebensdauer mit der Häufigkeit „gelegentlich“ bestehen bleibt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko für ein ungenügendes klinisches Ansprechen aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit der Behandlung von Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von NovoEight an einen Patienten mit dem Namen und der Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

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

Hinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält 30,5 mg Natrium pro rekonstituierter Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für Erwachsene empfohlenen maximalen täglichen Nahrungsaufnahme von 2 g Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Produkten mit humanem Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) und anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich NovoEight, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad abnehmend aufgeführt.

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit ^a bei PTPs	Häufigkeit ^a bei PUPs	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich ^b	Sehr häufig ^b	Faktor-VIII-Inhibition
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich		Kopfschmerzen, Schwindel, brennendes Gefühl
Herzerkrankungen	Gelegentlich		Sinustachykardie, akuter Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich		Hypertension, Lymphödem, Hyperämie
		Häufig	Hitzewallungen, oberflächliche Thrombophlebitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Häufig	Ausschlag, erythematöser Ausschlag,
	Gelegentlich		Ausschlag, lichenartige Keratose, Hautbrennen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich		Muskelsteife, Gelenkerkrankung, Schmerz in den Extremitäten, Muskelschmerz
		Häufig	Hämarthrose, Muskelblutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Häufig	Husten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig		Reaktionen an der Injektionsstelle ^c
		Häufig	Fieber, Erythem an der Katheterstelle
	Gelegentlich		Müdigkeit, Hitzegefühl, peripheres Ödem, Fieber
Untersuchungen	Häufig		erhöhte Leberenzymwerte ^d
		Häufig	Anti-Faktor-VIII-Antikörper positiv
	Gelegentlich		erhöhte Herzfrequenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Häufig	Erbrechen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig		Verabreichung falscher Dosis
		Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
	Gelegentlich		Prellung
Produktprobleme		Häufig	Thrombose im Zubehör

a Berechnet auf der Grundlage der Gesamtzahl an einzelnen Patienten in allen klinischen Studien (301), von denen 242 vorbehandelte Patienten (PTPs) und 60 zuvor unbehandelte Patienten (PUPs) waren.

b Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten.

- c Reaktionen an der Injektionsstelle schließen Hautrötung an der Injektionsstelle, Flüssigkeitsaustritt aus einem Gefäß an der Injektionsstelle und Juckreiz an der Injektionsstelle ein.
- d Erhöhte Leberenzymwerte schließen Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase und Bilirubin ein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während aller klinischen Studien mit NovoEight bei vorbehandelten Patienten wurden insgesamt 35 Nebenwirkungen bei 23 von 242 Patienten, denen NovoEight verabreicht wurde, gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Verabreichung falscher Dosis und erhöhte Leberenzymwerte. Von den 35 Nebenwirkungen wurden 2 bei 1 von 31 Patienten unter 6 Jahren, keine bei Patienten im Alter von 6 bis ≤ 12 Jahren, 1 Ereignis bei 1 von 24 Patienten (12 bis < 18 Jahre) und 32 bei 21 von 155 Erwachsenen (≥ 18 Jahre) gemeldet.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien, die 63 vorbehandelte Kinder im Alter von 0 bis 12 Jahren und 24 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A einschlossen, wurde im Sicherheitsprofil von NovoEight kein Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen festgestellt.

In der Studie mit zuvor unbehandelten Patienten zwischen 0 und 6 Jahren, wurden insgesamt 46 Nebenwirkungen bei 33 von 60 Patienten, denen NovoEight verabreicht wurde, gemeldet. Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Faktor-VIII-Inhibition, siehe Abschnitt 4.4. Genetische Mutationen mit einem hohen Risiko für eine Inhibitorbildung wurden bei 92,3 % der gesamten und bei 93,8 % der hochtitrigen nachgewiesenen Inhibitoren identifiziert. Keine weiteren Faktoren wurden signifikant mit der Inhibitorentwicklung assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Wirkmechanismus

NovoEight enthält Turoctocog alfa, einen humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), mit einer verkürzten B-Domäne. Dieses Glykoprotein hat nach Aktivierung die gleiche Struktur wie der aktivierte menschliche Faktor VIII und posttranslationale Modifikationen, die dem aus dem Plasma stammenden Molekül ähnlich sind. Es wurde festgestellt, dass die an Tyr1680 (native Volllänge) vorhandene Tyrosin-Sulfatierungsstelle, die wichtig für die Bindung des von-Willebrand-Faktors ist, im Turoctocog alfa Molekül vollständig sulfatiert wird. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten. Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann

Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine angeborene, geschlechtsgebundene Störung der Blutgerinnung, die durch erniedrigte Faktor VIII:C-Plasmaspiegel bedingt wird, und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch Verletzung oder Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

Zur Beachtung: Die jährliche Blutungsrate (annualised bleeding rate, ABR) ist nicht vergleichbar zwischen verschiedenen Faktorkonzentraten und verschiedenen klinischen Studien.

Klinische Wirksamkeit

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoEight in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen und während chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität $\leq 1\%$) zu bewerten, wurden vier offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studien durchgeführt. Drei dieser Studien wurden bei vorbehandelten Patienten und die vierte bei zuvor unbehandelten Patienten durchgeführt. Die Studien schlossen 298 behandelte Patienten ein; 175 Jugendliche oder Erwachsene ohne Hemmkörper im Alter ab 12 Jahren (≥ 150 Expositionstage), 63 vorbehandelte Kinder ohne Hemmkörper unter 12 Jahren (≥ 50 Expositionstage) und 60 zuvor unbehandelte Patienten unter 6 Jahren.

188 der 238 vorbehandelten Patienten setzten die Verlängerungsstudie bezüglich Sicherheit fort. Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit NovoEight sicher ist und die beabsichtigte hämostatische und prophylaktische Wirkung aufweist. Von den 3.293 bei 298 Patienten festgestellten Blutungen wurden 2.902 (88,1 %) der Blutungen mit 1-2 Infusionen von NovoEight erfolgreich behandelt.

Tabelle 3 Verbrauch an NovoEight und hämostatische Erfolgsraten bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) und vorbehandelten Patienten (PTP)

	Jüngere Kinder (0 – < 6 Jahre) PUP	Jüngere Kinder (0 – < 6 Jahre) PTP	Ältere Kinder (6 – < 12 Jahre) PTP	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) PTP	Erwachsene (≥ 18 Jahre) PTP	Gesamtzahl
Anzahl der Patienten	60	31	32	24	151	298
Zur Prophylaxe angewendete Dosis pro Patient (I.E./kg KG)						
Mittelwert (SD)	45,2 (14,4)	41,5 (8,1)	38,4 (9,4)	28,5 (9,3)	28,5 (8,3)	32,8 (10,9)
Min. ; Max.	4,5 ; 363,8	3,4 ; 196,3	3,2 ; 62,5	17,4 ; 73,9	12,0 ; 97,4	3,2 ; 363,8
Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG)						
Mittelwert (SD)	43,6 (15,2)	44,0 (12,6)	40,4 (10,5)	29,3 (10,3)	35,0 (12,3)	37,5 (13,4)
Min. ; Max.	11,9 ; 118,9	21,4 ; 193,8	24,0 ; 71,4	12,4 ; 76,8	6,4 ; 104,0	6,4 ; 193,8
Erfolgsrate ^a %	87,0 %	92,2 %	88,4 %	85,1 %	89,6 %	88,9 %

KG: Körpergewicht, SD: Standardabweichung

^a Erfolg ist entweder als „Ausgezeichnet“ oder als „Gut“ definiert.

Vor der Zulassung erhaltene klinische Daten wurden durch eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung bestätigt, welche durchgeführt wurde, um eine zusätzliche Dokumentation der Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit von NovoEight während der routinemäßigen klinischen Anwendung zur Verfügung zu stellen. Insgesamt 68 vorbehandelte Patienten (> 150 Expositionstage), von denen 14 Patienten < 12 Jahre und 54 Patienten ≥ 12 Jahre alt

waren, erhielten entweder eine Bedarfsbehandlung (N=5) oder eine prophylaktische Behandlung (N=63) über insgesamt 87,8 Patientenjahre und 8967 Expositionstage.

Chirurgische Eingriffe

Insgesamt wurden 30 chirurgische Eingriffe bei 25 Patienten durchgeführt, davon waren 26 größere Eingriffe und 4 kleinere Eingriffe. Die Hämostase war bei allen Eingriffen erfolgreich und es wurden keine Behandlungsfehler gemeldet.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die Hemmkörper gegen Faktor VIII entwickelt hatten, wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) gesammelt. Während klinischer Studien bei vorher unbehandelten Patienten (PUPs) wurden 21 Patienten mit ITI behandelt, 18 (86 %) Patienten beendeten ITI mit negativen Inhibitor-Test-Ergebnissen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle pharmakokinetischen (PK) Studien mit NovoEight wurden nach i.v. Verabreichung von 50 I.E./kg NovoEight bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A ($FVIII \leq 1\%$) durchgeführt. Die Untersuchung von Plasmaproben wurde unter Verwendung sowohl des Einstufen-Gerinnungs-Tests als auch des chromogenen Tests durchgeführt.

Die Messbarkeit von NovoEight mit FVIII:C-Tests wurde bewertet und mit einem bereits auf dem Markt befindlichen rekombinanten Vollängen-FVIII-Produkt verglichen. Die Studie zeigte, dass beide Produkte zu vergleichbaren und konsistenten Ergebnissen führten und dass NovoEight ohne einen separaten NovoEight Standard verlässlich im Plasma gemessen werden kann.

Die Parameter der Einzeldosen-Pharmakokinetik von NovoEight sind für den einstufigen Gerinnungs-Test in Tabelle 4 und für den chromogenen Test in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4 Parameter der Einzeldosen-Pharmakokinetik von NovoEight (50 I.E./kg) nach Alter – einstufiger Gerinnungs-Test – Mittelwert (Standardabweichung / SD)

Parameter	0 – < 6 Jahre	6 – < 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	n=14	n=14	n=33
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Incremental Recovery (I.E./dl)/(I.E./kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((I.E.*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{1/2}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (I.E./dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Mittlere Verweildauer (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Abkürzungen: AUC = Fläche unter der Faktor VIII Aktivitäts-Zeitverlaufskurve (Area Under the Curve); CL = Clearance; $t_{1/2}$ = terminale Halbwertszeit; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady-State; C_{max} = maximale Faktor VIII Aktivität.

Tabelle 5 Parameter der Einzeldosen-Pharmakokinetik von NovoEight (50 I.E./kg) nach Alter – chromogener Test – Mittelwert (Standardabweichung / SD)

Parameter	0 – < 6 Jahre	6 – < 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	n=14	n=14	n=33
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Incremental Recovery (I.E./dl)/(I.E./kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((I.E.*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t _{1/2} (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V _{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{max} (I.E./dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Mittlere Verweildauer (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Abkürzungen: AUC = Fläche unter der Faktor VIII Aktivitäts-Zeitverlaufskurve (Area Under the Curve); CL = Clearance; t_{1/2} = terminale Halbwertszeit; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady-State; C_{max} = maximale Faktor VIII Aktivität.

Die pharmakokinetischen Parameter bei Kindern unter 6 Jahren und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 12 Jahren waren vergleichbar. Einige Abweichungen in den pharmakokinetischen Parametern von NovoEight zwischen Jugendlichen und Erwachsenen wurden festgestellt. Die höhere CL und die kürzere t_{1/2}, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

Eine klinische Studie zur Einzeldosis-Pharmakokinetik (50 I.E./kg) wurde bei 35 Hämophilie-Patienten (Alter ≥18 Jahre) in unterschiedlichen BMI-Kategorien durchgeführt. Die maximale Exposition (C_{max}) und die Gesamtexposition (AUC) stiegen mit steigendem BMI an. Dies weist darauf hin, dass für untergewichtige Patienten (BMI < 18,5 kg/m²) und adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) möglicherweise Dosisanpassungen benötigt werden, siehe Abschnitt 4.2.

Tabelle 6 Parameter der Einzeldosis-Pharmakokinetik von NovoEight (50 I.E./kg) nach BMI Kategorien^a – einstufiger Gerinnungs-Test – Mittelwert (Standardabweichung / SD)

PK Parameter	Untergewicht N=5	Normalgewicht N=7	Übergewicht N=8	Adipositas Grad I N=7	Adipositas Grad II/III N=7
Incremental Recovery (I.E./dl)/(I.E./kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
AUC ((I.E.*h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
t _{1/2} (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V _{ss} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C _{max} (I.E./dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Mittlere Verweildauer (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

^a BMI Kategorien: Untergewicht: BMI < 18,5 kg/m², Normalgewicht: BMI 18,5-24,9 kg/m², Übergewicht: BMI 25-29,9 kg/m², Adipositas Grad I: BMI 30-34,9 kg/m², Adipositas Grad II/III: BMI ≥ 35 kg/m².

^b Basiert auf lediglich 6 Patienten.

Tabelle 7 Parameter der Einzeldosis-Pharmakokinetik von NovoEight (50 I.E./kg) nach BMI Kategorien^a – chromogener-Test – Mittelwert (Standardabweichung / SD)

PK Parameter	Untergewicht N=5	Normal- gewicht N=7	Überge- wicht N=9	Adipositas Grad I N=7	Adipositas Grad II/III N=7
Incremental Recovery (I.E./dl)/(I.E./kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((I.E.*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
t _{1/2} (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V _{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C _{max} (I.E./dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Mittlere Verweildauer (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a BMI Kategorien: Untergewicht: BMI < 18,5 kg/m², Normalgewicht: BMI 18,5-24,9 kg/m², Übergewicht: BMI 25-29,9 kg/m², Adipositas Grad I: BMI 30-34,9 kg/m², Adipositas Grad II/III: BMI ≥ 35 kg/m².

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumchlorid
L-Histidin
Sucrose
Polysorbat 80
L-Methionin
Calciumchlorid-Dihydrat
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Lösungsmittel:

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

30 Monate bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C).

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) einmalig bis zu 9 Monate

oder

- über Raumtemperatur (30 °C bis zu 40 °C) einmalig bis zu 3 Monate.

Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung und die Lagertemperatur auf dem Umkarton.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde gezeigt für:

- 24 Stunden bei Aufbewahrung bei 2 °C – 8 °C
- 4 Stunden bei Aufbewahrung bei 30 °C, für Produkt, welches einmalig bis zu 9 Monate bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) aufbewahrt wurde
- 4 Stunden bei Aufbewahrung bei bis zu 40 °C, für Produkt, welches einmalig bis zu 3 Monate über Raumtemperatur (30 °C bis zu 40 °C) aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen eine wie oben angegebene Aufbewahrung normalerweise nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden.

Nicht verwendetes rekonstituiertes Arzneimittel, das für mehr als 4 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) oder bei bis zu 40 °C aufbewahrt wurde, sollte entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) oder bei bis zu 40 °C und zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 1500 I.E., 2000 I.E. und 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und einem Gummistopfen aus Chlorobutyl
- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- 1 Fertigspritze mit 4 ml Lösungsmittel und Rücklaufsperr (Polypropylen), einem Gummikolben (Bromobutyl) und einer Spritzenkappe mit einem Stopfen (Bromobutyl)
- 1 Kolbenstange (Polypropylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

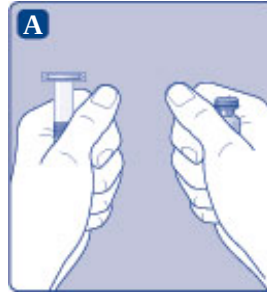
Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster. Dieses Zubehör ist nicht in der NovoEight Packung enthalten.

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

Rekonstitution

A)

Nehmen Sie die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze aus dem Karton. Lassen Sie die Kolbenstange unberührt im Karton. Erwärmen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur, indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen wie Ihre Hände. Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen.



B)

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



C)

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



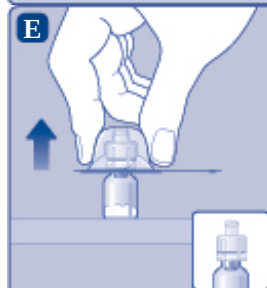
D)

Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.



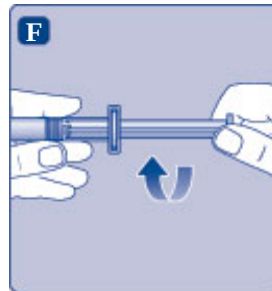
E)

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



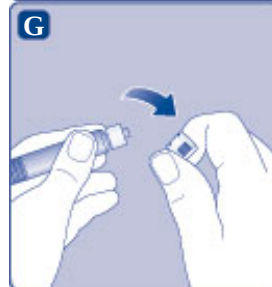
F)

Greifen Sie die Kolbenstange am breiten Ende und verbinden Sie diese sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.



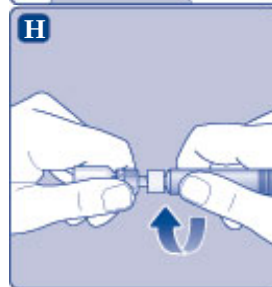
G)

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



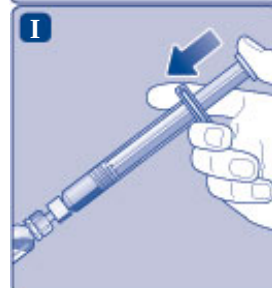
H)

Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist.



I)

Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg, die Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie die Kolbenstange herunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren.



J)

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



Es wird empfohlen, NovoEight sofort nach Rekonstitution anzuwenden. Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Wenn eine größere Dosis benötigt wird, wiederholen Sie die Schritte A bis J mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptoren und Fertigspritzen.

Verabreichung der rekonstituierten Lösung

K)

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



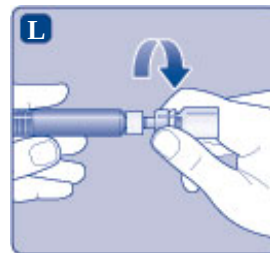
Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal empfohlen.

Tippen Sie leicht an die Spritze, während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen. Drücken Sie langsam die Kolbenstange, bis alle Luftblasen verschwunden sind.

L)

Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.

NovoEight kann nun injiziert werden. Suchen Sie eine geeignete Injektionsstelle und verabreichen Sie NovoEight langsam intravenös über eine Zeitdauer von 2-5 Minuten.



Entsorgung

Entsorgen Sie nach der Injektion jegliche unbenutzte NovoEight Lösung, die Spritze mit dem Infusionsset, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter sowie andere Abfallmaterialien sicher wie von Ihrem Apotheker angewiesen.

Entsorgen Sie diese nicht mit dem normalen Haushaltsabfall.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

NovoEight 250 I.E.
EU/1/13/888/001

NovoEight 500 I.E.
EU/1/13/888/002

NovoEight 1000 I.E.
EU/1/13/888/003

NovoEight 1500 I.E.
EU/1/13/888/004

NovoEight 2000 I.E.
EU/1/13/888/005

NovoEight 3000 I.E.
EU/1/13/888/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Vereinigtes Königreich

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoEight 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

Nach Rekonstitution enthält ein ml NovoEight etwa 62,5 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Während der Aufbewahrung kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate **oder**
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate

Entnahme aus dem Kühlschrank: _____ Lagerung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Lagerung bei 30°C bis zu 40°C __

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 250 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

NovoEight 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

Nach Rekonstitution enthält ein ml NovoEight etwa 125 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Während der Aufbewahrung kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate **oder**
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate

Entnahme aus dem Kühlschrank: _____ Lagerung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Lagerung bei 30°C bis zu 40°C __

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

NovoEight 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

Nach Rekonstitution enthält ein ml NovoEight etwa 250 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Während der Aufbewahrung kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate **oder**
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate

Entnahme aus dem Kühlschrank: _____ Lagerung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Lagerung bei 30°C bis zu 40°C __

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 1000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

NovoEight 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

Nach Rekonstitution enthält ein ml NovoEight etwa 375 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Während der Aufbewahrung kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate **oder**
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate

Entnahme aus dem Kühlschrank: _____ Lagerung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Lagerung bei 30°C bis zu 40°C __

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 1500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

NovoEight 1500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1500 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

Nach Rekonstitution enthält ein ml NovoEight etwa 500 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Während der Aufbewahrung kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate **oder**
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate

Entnahme aus dem Kühlschrank: _____ Lagerung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Lagerung bei 30°C bis zu 40°C __

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 2000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

NovoEight 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

2. WIRKSTOFF

Nach Rekonstitution enthält ein ml NovoEight etwa 750 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, Kolbenstange und Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Während der Aufbewahrung kann das Produkt gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate **oder**
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate

Entnahme aus dem Kühlschrank: _____ Lagerung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Lagerung bei 30°C bis zu 40°C __

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/888/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoEight 3000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

NovoEight 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Fertigspritze****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für NovoEight

Natriumchlorid 9 mg/ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NovoEight 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS))

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist NovoEight und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NovoEight beachten?
3. Wie ist NovoEight anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NovoEight aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NovoEight und wofür wird es angewendet?

NovoEight enthält den Wirkstoff Turoctocog alfa, humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Faktor VIII ist ein natürlicherweise im Blut vorkommendes Protein, das die Blutgerinnung unterstützt.

NovoEight wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Bei Patienten mit Hämophilie A fehlt Faktor VIII oder er funktioniert nicht richtig. NovoEight ersetzt diesen fehlerhaften oder fehlenden „Faktor VIII“ und unterstützt die Bildung von Blutgerinnseln an der Stelle der Blutung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NovoEight beachten?

NovoEight darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Wenden Sie NovoEight nicht an, wenn eines von beiden auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie NovoEight anwenden.

Es besteht die seltene Möglichkeit, dass bei Ihnen eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen NovoEight auftritt. Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion sind Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, allgemeiner Juckreiz, Anschwellen der Lippen und der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Atmen, Engegefühl im Brustbereich, allgemeines Unwohlsein und Benommenheit.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, beenden Sie sofort die Injektion und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie denken, dass Ihre Blutung mit der Dosis, die Sie erhalten, nicht gestillt wird, da dies verschiedene Gründe haben kann. Einige Personen, die diese Medizin anwenden, können Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln (auch bekannt als „Faktor-VIII-Hemmkörper“). Faktor-VIII-Hemmkörper machen NovoEight in der Vorbeugung oder Stillung von Blutungen weniger wirksam. Falls dies geschieht, könnten Sie eine höhere Dosis von NovoEight oder ein anderes Arzneimittel benötigen, um Ihre Blutung zu stillen. Erhöhen Sie die Gesamtdosis von NovoEight nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie zuvor mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden, insbesondere, wenn Sie Hemmkörper entwickelt haben, da ein erhöhtes Risiko bestehen kann, dass dies wieder geschieht.

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit NovoEight nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Anwendung von NovoEight zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

NovoEight enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 30,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro rekonstituierter Durchstechflasche.

Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist NovoEight anzuwenden?

Die Behandlung mit NovoEight wird von einem Arzt begonnen, der in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A erfahren ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis für Sie berechnen. Diese hängt von Ihrem Gewicht ab und wofür das Arzneimittel angewendet werden soll.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von NovoEight beträgt 20 bis 50 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht. Die Injektion wird alle 2 bis 3 Tage gegeben. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können häufigere oder höhere Dosen benötigt werden.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von NovoEight wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und den zu erreichenden Faktor-VIII-Spiegeln berechnet. Die Ziel-Faktor-VIII-Spiegel hängen von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

NovoEight kann bei Kindern jeden Alters angewendet werden. Bei Kindern (unter 12 Jahren) ist es möglich, dass höhere Dosen oder häufigere Injektionen benötigt werden. Jugendliche (über 12 Jahren) können die gleiche Dosis wie Erwachsene anwenden.

Wie NovoEight verabreicht wird

NovoEight wird durch eine Injektion in eine Vene verabreicht. Für weitere Informationen siehe "Gebrauchsanweisung NovoEight".

Wenn Sie eine größere Menge von NovoEight angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von NovoEight angewendet haben, als Sie sollten, verständigen Sie sofort Ihren Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus.

Wenn Sie die Anwendung von NovoEight vergessen haben

Verständigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Dosis vergessen haben und nicht wissen, wie Sie diese ausgleichen können.

Wenn Sie die Anwendung von NovoEight abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von NovoEight abbrechen, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder gegenwärtige Blutungen hören möglicherweise nicht auf. Brechen Sie die Anwendung von NovoEight nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei Anwendung dieses Arzneimittels auftreten.

Wenn schwere, plötzliche allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auftreten (sehr selten), muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Sie müssen sofort Ihren Arzt kontaktieren, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome haben:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atmen
- Engegefühl im Brustbereich
- Anschwellen der Lippen und der Zunge
- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln oder allgemeiner Juckreiz
- Benommenheit oder Verlust des Bewusstseins
- niedriger Blutdruck (blasse und kalte Haut, schneller Herzschlag).

Bei schweren Symptomen, einschließlich Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen und rotem oder geschwellenem Gesicht oder roten und geschwellenen Händen, ist eine sofortige Notfallbehandlung notwendig.

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

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern. Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderungen der Funktionsweise der Leber, die durch Bluttests gezeigt werden
- Reaktionen (Rötung und Juckreiz) in der Umgebung der Stelle, an der Sie das Arzneimittel injiziert haben.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei zuvor nicht mit Faktor-VIII-Arzneimitteln behandelten Patienten

- Erröten der Haut
- Venenentzündung
- Einblutungen in Gelenkzwischenräume
- Einblutungen in Muskelgewebe
- Husten
- Rötung um die Stelle, an der Sie Ihren Katheter platziert haben
- Erbrechen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Benommenheit
- Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit)
- schneller Herzschlag
- erhöhter Blutdruck
- Ausschlag
- Fieber
- Hitzegefühl
- Steifheit der Muskeln
- Schmerzen in den Muskeln
- Schmerzen in Beinen und Armen
- Schwellungen der Beine und Füße
- Gelenkerkrankung
- Prellung
- Herzinfarkt.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen entsprechen den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NovoEight aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und den Etiketten der Durchstechflasche und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Bewahren Sie die Durchstechflasche im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Rekonstitution kann das NovoEight Pulver gelagert werden:

- bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) einmalig bis zu 9 Monate
oder
- über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) einmalig bis zu 3 Monate.

Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung und die Lagertemperatur auf dem Umkarton.

Sobald Sie NovoEight rekonstituiert haben, sollte es sofort angewendet werden. Wenn Sie die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht sofort anwenden können, sollte sie angewendet werden innerhalb von:

- 24 Stunden bei Aufbewahrung bei 2 °C – 8 °C
- 4 Stunden bei Aufbewahrung $\leq 30^{\circ}\text{C}$, für Produkt, welches einmalig bis zu 9 Monate bei Raumtemperatur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt wurde
- 4 Stunden bei Aufbewahrung bei bis zu 40°C , für Produkt, welches einmalig bis zu 3 Monate über Raumtemperatur (30°C bis zu 40°C) aufbewahrt wurde

Bewahren Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche auf. Wenn es nicht sofort angewendet wird, ist es möglich, dass das Arzneimittel nicht mehr steril ist und Infektionen verursachen kann. Bewahren Sie die Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes auf.

Das Pulver in der Durchstechflasche ist weiß oder leicht gelb. Verwenden Sie das Pulver nicht, falls sich die Farbe verändert hat.

Die rekonstituierte Lösung ist klar bis leicht schillernd. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb ist oder sichtbare Teilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NovoEight enthält

- Der Wirkstoff ist: Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS)). Jede Durchstechflasche NovoEight enthält nominell 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E. Turoctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Natriumchlorid, L-Methionin, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumhydroxid und Salzsäure.
- Die Bestandteile des Lösungsmittels sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung) enthält die zubereitete Injektionslösung 62,5, 125, 250, 375, 500 bzw. 750 I.E. Turoctocog alfa pro ml (basierend auf der Stärke von Turoctocog alfa, also 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E.).

Wie NovoEight aussieht und Inhalt der Packung

NovoEight ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Jede Packung NovoEight enthält eine Durchstechflasche mit weißem oder leicht gelbem Pulver, eine 4 ml Fertigspritze mit einer klaren farblosen Lösung, einer Kolbenstange und einem Durchstechflaschen-Adapter.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsanweisung NovoEight

LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NOVOEIGHT SORGFÄLTIG DIESE GEBRAUCHSANWEISUNG.

NovoEight wird als Pulver geliefert. Vor der Injektion (Anwendung) muss es mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel ist Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung. Das rekonstituierte NovoEight muss in Ihre Vene injiziert werden (intravenöse Injektion). Das Zubehör in dieser Packung wurde entwickelt, um NovoEight zu rekonstituieren und zu injizieren.

Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster. Dieses Zubehör ist nicht in der NovoEight Packung enthalten.

Wenden Sie das Zubehör nicht ohne sachgerechtes Training durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an.

Waschen Sie stets Ihre Hände und vergewissern Sie sich, dass Ihre Umgebung sauber ist.

Wenn Sie ein Medikament zubereiten und direkt in eine Vene injizieren, ist es wichtig **eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise anzuwenden**. Eine falsche Arbeitsweise kann Keime einbringen, die das Blut infizieren können.

Öffnen Sie das Zubehör erst, wenn Sie bereit sind, dieses anzuwenden.

Verwenden Sie das Zubehör nicht mehr, wenn es fallengelassen wurde oder wenn es beschädigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung. Das Verfalldatum ist nach „Verw. bis“ auf den Umkarton, die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze gedruckt.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn Sie vermuten, dass es verunreinigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Entsorgen Sie keine der Gegenstände, bevor Sie die rekonstituierte Lösung injiziert haben.

Das Zubehör ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Inhalt

Die Packung beinhaltet:

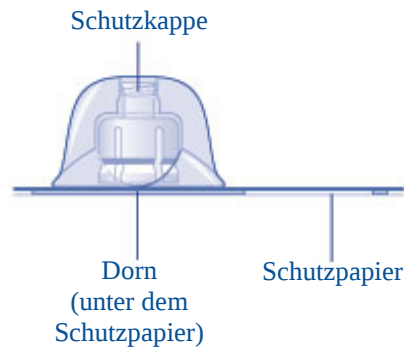
- 1 Durchstechflasche mit NovoEight Pulver
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel
- 1 Kolbenstange (liegt unter der Spritze)

Übersicht

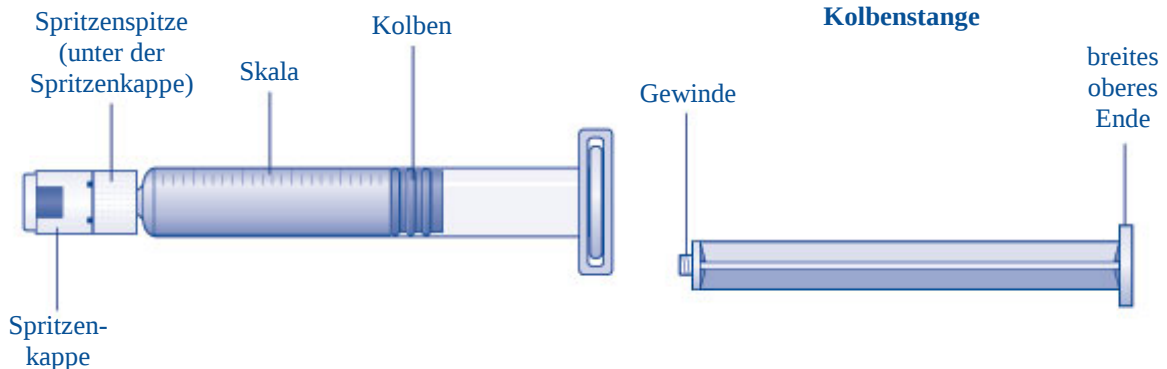
Durchstechflasche mit NovoEight Pulver



Durchstechflaschen-Adapter

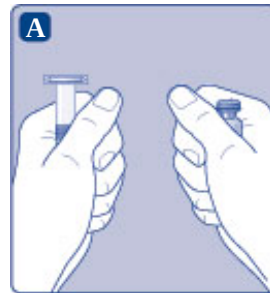


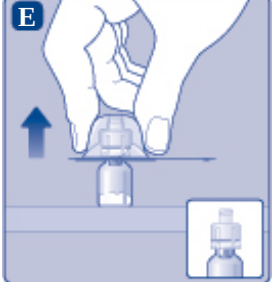
Fertigspritze mit Lösungsmittel

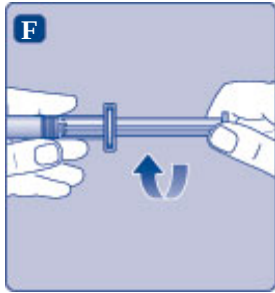
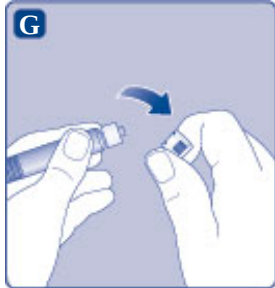


1. Bereiten Sie die Durchstechflasche und die Spritze vor

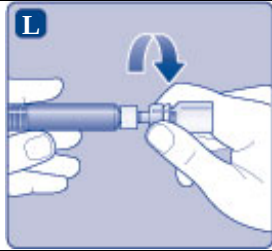
- **Entnehmen Sie die Anzahl der NovoEight Packungen, die Sie benötigen.**
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum.**
- **Überprüfen Sie den Namen, die Stärke und die Farbe der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Produkt enthält.**
- **Waschen Sie Ihre Hände** und trocknen Sie diese sorgfältig mit einem sauberen Handtuch oder an der Luft.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze aus dem Karton. **Lassen Sie die Kolbenstange unberührt im Karton.**
- **Erwärmen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur.** Sie können dies tun, indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen wie Ihre Hände.



• Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen.	
• Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt. • Wischen Sie mit einem sterilen Alkoholtupfer über den Gummistopfen und lassen Sie ihn vor der Anwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen, um sicherzustellen, dass er so keimfrei wie möglich ist. • Berühren Sie den Gummistopfen nicht mit Ihren Fingern, da so Keime übertragen werden können.	
2. Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter • Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe. Wenn Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.	
• Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache und feste Oberfläche. • Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.	
• Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter. Heben Sie beim Entfernen der Schutzkappe nicht den	

Durchstechflaschen-Adapter von der Durchstechflasche ab.	
3. Verbinden Sie die Kolbenstange mit der Spritze - Greifen Sie die Kolbenstange am breiten oberen Ende und nehmen Sie sie aus dem Karton. Berühren Sie weder die Seiten noch das Gewinde der Kolbenstange. Wenn Sie die Seiten oder das Gewinde berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden. - Verbinden Sie die Kolbenstange sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.	
Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe. Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.	
Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist.	
4. Rekonstituieren Sie das Pulver mit dem Lösungsmittel Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg, die Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie die Kolbenstange herunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren.	

• Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt. • Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung. Sie muss klar bis leicht schillernd (leicht trüb) sein. Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie sichtbare Teilchen oder Verfärbungen bemerken. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.	J 
Es wird empfohlen, NovoEight sofort nach Rekonstitution anzuwenden, da das Arzneimittel möglicherweise nicht länger steril ist und Infektionen verursachen könnte, wenn es stehen gelassen wird. Wenn Sie die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht sofort anwenden können, sollte sie innerhalb von 4 Stunden angewendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur oder bis zu 40°C gelagert wurde, und innerhalb von 24 Stunden, wenn sie bei 2°C – 8°C gelagert wurde. Lagern Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche. Sie dürfen die rekonstituierte NovoEight Lösung nicht einfrieren oder in der Spritze aufbewahren. Bewahren Sie die Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes auf. Bewahren Sie die rekonstituierte Lösung vor direktem Licht geschützt auf. i Wenn Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche erfordert, wiederholen Sie die Schritte A bis J mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptern und Fertigspritzen, bis Ihre benötigte Dosis erreicht wird.	
• Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt. • Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf. • Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken und lassen Sie diese sich von alleine zurückbewegen, während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt. • Ziehen Sie die Kolbenstange leicht nach unten, um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen. • Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.	K 

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt zu viel Luft in der Spritze ist, injizieren Sie die Luft zurück in die Durchstechflasche. • Tippen Sie leicht an die Spritze, während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen. • Drücken Sie langsam die Kolbenstange, bis alle Luftblasen verschwunden sind.	
• Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab. • Berühren Sie nicht die Spritzenspitze. Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.	
5. Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung NovoEight kann nun in Ihre Vene injiziert werden. • Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen. • Injizieren Sie langsam über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten. • Mischen Sie NovoEight nicht mit anderen intravenösen Infusionen oder Medikamenten. Injektion von NovoEight über nadellose Konnektoren für intravenöse (i. v.) Katheter Vorsicht: Die Fertigspritze ist aus Glas und wurde entwickelt, um mit standardmäßigen Luer-Lock-Verbindungen kompatibel zu sein. Einige nadellose Konnektoren mit einem internen Dorn sind mit der Fertigspritze inkompatibel. Diese Inkompatibilität könnte die Verabreichung des Arzneimittels verhindern und/oder zu einer Beschädigung des nadellosen Konnektors führen. Injektion der Lösung über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) wie einen zentralvenösen Katheter oder einen subkutanen Portkatheter: • Wenden Sie eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise an. Befolgen Sie die Anweisungen für den vorschriftsmäßigen Gebrauch Ihres Konnektors und Ihres ZVKs in Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. • Die Injektion in einen ZVK erfordert möglicherweise die Verwendung einer sterilen 10-ml-Plastikspritze für das Aufziehen der rekonstituierten Lösung. Dies sollte direkt nach Schritt J getan werden. • Wenn der Schlauch des ZVKs vor oder nach der Injektion von NovoEight gespült werden muss, verwenden Sie Natriumchlorid 9 mg/ml Injektionslösung.	
Entsorgung • Entsorgen Sie nach der Injektion jegliche ungebrauchte NovoEight Lösung, die Spritze mit dem Infusionsset, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter und andere	

Abfallmaterialien sicher wie von Ihrem Apotheker angewiesen. Entsorgen Sie diese nicht über den normalen Hausmüll.	
Nehmen Sie das Zubehör vor der Entsorgung nicht auseinander. Verwenden Sie das Zubehör nicht wieder.	