

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NovoEight 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

NovoEight 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 250 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, NovoEight sadrži približno 62,5 IU/ml humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

NovoEight 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 500 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, NovoEight sadrži približno 125 IU/ml humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

NovoEight 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 1000 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, NovoEight sadrži približno 250 IU/ml humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

NovoEight 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 1500 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, NovoEight sadrži približno 375 IU/ml humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

NovoEight 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 2000 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, NovoEight sadrži približno 500 IU/ml humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

NovoEight 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 3000 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, NovoEight sadrži približno 750 IU/ml humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

Potentnost (IU) se određuje kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji (Ph. Eur). Specifična aktivnost lijeka NovoEight iznosi približno 8300 IU/mg proteina.

Turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK)) je pročišćen protein koji sadrži 1445 aminokiselina i čija molekulska masa iznosi približno 166 kDA. Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) i priprema se bez dodavanja bilo kojeg proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Turoktokog alfa je rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII sa skraćenom B-domenom (B-domena sastoji se od 21 aminokiseline B-domene divljega tipa) koji nema nikakvih drugih modifikacija u slijedu aminokiselina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek sadrži 30,5 mg natrija po rekonstituiranoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli do žućkasti prašak ili drobljiva masa.

Bistra i bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII).

NovoEight se može koristiti u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Nadziranje liječenja

Tijekom liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII kako bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor VIII, te pokazivati različite poluvijekove i prirast po jedinici doze. Dozu određenu prema tjelesnoj težini možda će trebati prilagoditi u bolesnika premale ili prekomjerne tjelesne težine. U farmakokinetičkom ispitivanju primjene jednokratne doze u odraslih bolesnika maksimalna izloženost (C_{max}) i ukupna izloženost (AUC) su se povećale s povećanjem indeksa tjelesne mase (ITM), što ukazuje na moguću potrebu za prilagodbom doze. Povećanje doze može biti potrebno u bolesnika s premalom tjelesnom masom ($ITM < 18,5 \text{ kg/m}^2$), a smanjenje doze može biti potrebno u pretilih bolesnika ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ali nema dovoljno podataka da bi se preporučilo specifično prilagođavanje doze, vidjeti dio 5.2.

Osobito u slučaju većih kirurških zahvata, neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije pomoću analize koagulacije (određivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se za određivanje aktivnosti faktora VIII u krvnim uzorcima bolesnika koristi *in vitro* jednostupanjski test koagulacije koji se temelji na tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati i tip reagensa koji se koristi za određivanje aPTV-a i referentni standard upotrijebljen u testu. Osim toga, mogu postojati značajne nepodudarnosti između rezultata dobivenih jednostupanjskim testom koagulacije koji se temelji na aPTV-u i onih

dobivenih kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. To je osobito važno kada se mijenja laboratorij i/ili testni reagens.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu razinu u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednome ml normalne ljudske plazme.

Liječenje po potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 internacionalna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potreban broj jedinica = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba uskladiti s kliničkom djelotvornošću u svakom pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini	20-40	Ponavljati svakih 12 do 24 sata tijekom najmanje 1 dana, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacijeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30-60	Ponavljati infuziju svakih 12-24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje, do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata do otklanjanja opasnosti.
<u>Kirurški zahvati</u>		
Manji kirurški zahvat, uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacijeljenja.
Veći kirurški zahvat	80-100 (prije i nakon zahvata)	Ponavljati infuziju svakih 8-24 sata do odgovarajućeg zacijeljenja rane, a zatim nastaviti liječenje tijekom još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30% i 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu protiv krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A. Uobičajene preporučene doze iznose 20-40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine svaki drugi dan ili 20-50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 puta na tjedan. U odraslih i adolescenata (>12 godina) može se primijeniti manje učestali režim (40-60 IU/kg svaki treći dan ili dva puta tjedno). U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, možda će biti potrebni kraći intervali između doziranja ili veće doze.

Kirurški zahvat

Iskustvo kod kirurških zahvata u pedijatrijskih bolesnika je ograničeno.

Starije osobe

Nema iskustva u bolesnika >65 godina.

Pedijatrijska populacija

Za dugotrajnu profilaksu protiv krvarenja u bolesnika mlađih od 12 godina preporučuju se doze od 25-50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine svaki drugi dan ili 25-60 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 puta na tjedan. Za pedijatrijske bolesnike starije od 12 godina preporučene doze jednake su onima za odrasle bolesnike.

Način primjene

Intravenska primjena.

Preporučena brzina infuzije lijeka NovoEight je 1-2 ml/min. Brzinu infuzije treba odrediti prema razini podnošljivosti bolesnika.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Kod primjene lijeka NovoEight moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima, što u nekih bolesnika može izazvati alergijske reakcije. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima se mora savjetovati da odmah prestanu primjenjivati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike se mora upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka potrebno je uvesti standardno liječenje za šok.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti su inhibitori obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a njihova količina određuje se u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme korištenjem modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, i najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali je prisutan cijelog života, premda je manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII treba pažljivo pratiti odgovarajućim kliničkim pregledima i laboratorijskim testovima zbog razvoja inhibitora. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjerenom dozom, treba provesti test radi utvrđivanja prisutnosti inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora liječenje faktorom VIII možda neće biti učinkovito pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kardiovaskularni događaj

U bolesnika s postojećim faktorima rizika za kardiovaskularne događaje nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski pristup, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim pristupom uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju te trombozu na mjestu kateterizacije.

Izrazito se preporučuje pri svakoj primjeni lijeka NovoEight u bolesnikov karton upisati naziv i broj serije lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na djecu.

Napomena o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 30,5 mg natrija po rekonstituiranoj bočici, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže humani koagulacijski faktor VIII (rDNK) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom NovoEight. Budući da se hemofilija A rijetko javlja u žena, iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Stoga se tijekom trudnoće i dojenja faktor VIII smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

NovoEight ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) primijećene su rijetko, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Vrlo je rijetko primijećen razvoj protutijela na proteine hrčka i s time povezane reakcije preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući lijekom NovoEight. Ako se takvi inhibitori razviju, stanje se manifestira kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam).

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost ^a u prethodno liječenih bolesnika	Učestalost ^a u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često ^b	vrlo često ^b	inhibicija faktora VIII
Psijhijatrijski poremećaji	manje često		nesanica
Poremećaji živčanog sustava	manje često		glavobolja, omaglica, osjećaj žarenja
Srčani poremećaji	manje često		sinusna tahikardija, akutni infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	manje često		hipertenzija, limfedem, hiperemija
		često	navale crvenila, površinski tromboflebitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		često	osip, eritemski osip
	manje često		osip, lihenoidna keratoza, osjećaj žarenja na koži
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često		ukočenost mišića i kostiju, artropatija, bol u ekstremitetima, bol u mišićima i kostima
		često	hemartroza, krvarenje u mišićima
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		često	kašalj
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često		reakcije na mjestu injiciranja ^c
		često	pireksija, eritem na mjestu kateterizacije
	manje često		umor, osjećaj vrućine, periferni edem, pireksija
Pretrage	često		povišene vrijednosti jetrenih enzima ^d
		često	pozitivan nalaz na protutijela na faktor VIII
	manje često		ubrzani srčani ritam
Poremećaji probavnog sustava		često	povraćanje
Ozljeđe, trovanja i	često		primjena netočne doze

proceduralne komplikacije		često	reakcija na infuziju
	manje često		kontuzija
Problemi s lijekom		često	nastanak tromba u uređaju

- a Izračunato na temelju ukupnog broja jedinstvenih bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima (301), od kojih su 242 bila prethodno liječena, dok 60 njih prethodno nije bilo liječeno.
- b Učestalost se temelji na ispitivanjima svih lijekova s faktorom VIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A.
- c Reakcije na mjestu injiciranja uključuju eritem na mjestu injiciranja, ekstravazaciju na mjestu injiciranja i pruritus na mjestu injiciranja.
- d Povišene vrijednosti jetrenih enzima uključuju alanin aminotransferazu, aspartat aminotransferazu, gama-glutamilttransferazu i bilirubin.

Opis odabranih nuspojava

Tijekom svih kliničkih ispitivanja lijeka NovoEight u prethodno liječenih bolesnika prijavljeno je ukupno 35 nuspojava u 23 od 242 bolesnika izložena lijeku NovoEight. Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja, primjena netočne doze i povišene vrijednosti jetrenih enzima. Od 35 nuspojava, 2 su prijavljene u 1 od 31 bolesnika mlađeg od 6 godina, nijedna nuspojava nije prijavljena u bolesnika u dobi od 6 do ≤ 12 godina, 1 nuspojava prijavljena je u 1 od 24 bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina), a 32 nuspojave prijavljene su u 21 od 155 odraslih bolesnika (≥ 18 godina).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima, u kojima su sudjelovala 63 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi od 0 do 12 godina i 24 adolescenta u dobi od 12 do 18 godina s teškom hemofilijom A, nije primijećena razlika u sigurnosnom profilu lijeka NovoEight između pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

U ispitivanju provedenom u prethodno neličenih bolesnika u dobi od 0 do 6 godina, prijavljeno je ukupno 46 nuspojava u 33 od 60 bolesnika izloženih lijeku NovoEight. Najčešće prijavljena nuspojava bila je inhibicija faktora VIII, vidjeti dio 4.4. Visokorizične genske mutacije pronađene su kod 92,3% bolesnika s bilo kojim titrom inhibitora te 93,8% bolesnika s potvrđenim visokim titrom inhibitora. Nijedan drugi faktor nije bio u značajnoj mjeri povezan s razvojem inhibitora.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02.

Mehanizam djelovanja

NovoEight sadrži turoktokog alfa, humani koagulacijski faktor VIII (rDNK), sa skraćenom B- domenom. Ovaj glikoprotein ima istu strukturu kao i aktivirani humani faktor VIII te posttranslacijske promjene slične onima kod molekule dobivene iz plazme. Utvrđeno je da je mjesto sulfatacije tirozina prisutno na Tyr1680 (prirodna puna duljina), koje je važno za vezivanje za von Willebrandov faktor, potpuno sulfatirano u molekuli turoktokoga alfa. Kada se lijek primjeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII veže se za endogeni von Willebrandov faktor u bolesnikovu krvotoku. Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktora VIII

i von Willebrandova faktora) različitih fizioloških funkcija. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora VIII:C, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Treba napomenuti kako anualizirana stopa krvarenja (ASK) nije usporediva između različitih koncentrata faktora niti između različitih kliničkih ispitivanja.

Klinička djelotvornost

Provedena su četiri multicentrična, otvorena, nekontrolirana ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti lijeka NovoEight u prevenciji i liječenju krvarenja te tijekom kirurških zahvata u bolesnika s teškom hemofilijom A (aktivnost FVIII $\leq 1\%$). Tri su ispitivanja provedena u prethodno liječenih bolesnika, a četvrto u prethodno neliječenih bolesnika. U ispitivanja je bilo uključeno 298 bolesnika izloženih lijeku; 175 adolescenata ili odraslih bolesnika bez inhibitora u dobi od 12 i više godina (≥ 150 dana izloženosti), 63 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika bez inhibitora mlađa od 12 godina (≥ 50 dana izloženosti) i 60 prethodno neliječenih bolesnika mlađih od 6 godina.

188 od 238 prethodno liječenih bolesnika nastavilo je sudjelovanje u produžetku ispitivanja sigurnosti primjene. Pokazalo se da je liječenje lijekom NovoEight sigurno te da se njime postiže željeni hemostatski i preventivni učinak. Od 3293 prijavljena krvarenja primijećena u 298 bolesnika, 2902 (88,1%) slučaja krvarenja riješena su primjenom 1-2 infuzije lijeka NovoEight.

Tablica 3 Unos lijeka NovoEight i stope hemostatske uspješnosti u prethodno neliječenih bolesnika (engl. *previously untreated patients, PUP*) i prethodno liječenih bolesnika (engl. *previously treated patients, PTP*)

	Mlađa djeca (0 do <6 godina) PUP	Mlađa djeca (0 do <6 godina) PTP	Starija djeca (6 do <12 godina) PTP	Adolescenti (12 do <18 godina) PTP	Odrasli (≥ 18 godina) PTP	Ukupno
Broj bolesnika	60	31	32	24	151	298
Doza primijenjena za prevenciju po bolesniku (IU/kg TT)						
Srednja vrijednost (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; Maks	4,5; 363,8	3,4; 196,3	3,2; 62,5	17,4; 73,9	12,0; 97,4	3,2; 363,8
Doza primijenjena za liječenje krvarenja (IU/kg TT)						
Srednja vrijednost (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; Maks	11,9; 118,9	21,4; 193,8	24,0; 71,4	12,4; 76,8	6,4; 104,0	6,4; 193,8
Stopa uspješnosti ^a %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

TT: tjelesna težina, SD: standardna devijacija

^a Uspješnost je definirana ili kao „odlično“ ili kao „dobro“.

Klinički podaci prije davanja odobrenja potvrđeni su neintervencijskim ispitivanjem sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, provedenim kako bi se prikupila dodatna dokumentacija o imunogenosti, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka NovoEight u rutinskoj kliničkoj praksi. U ukupno 68 prethodno liječenih bolesnika (>150 dana

izloženosti) od kojih je 14 bolesnika mlađih od 12 godina, a 54 bolesnika u dobi od 12 i više godina, primijenjeno je ili liječenje po potrebi (N=5) ili za profilaksu (N=63) za ukupno 87,8 bolesnik/godina i 8967 dana izloženosti.

Kirurški zahvat

Ukupno je izvedeno 30 kirurških zahvata u 25 bolesnika, od čega 26 većih i 4 manja zahvata. Hemostaza je bila uspješna u svim kirurškim zahvatima, a nije prijavljeno niti jedno neuspjelo liječenje.

Podaci o indukciji imunološke tolerancije (engl. *Immune Tolerance Induction*, ITI) prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore faktora VIII. Tijekom kliničkog ispitivanja u prethodno neliječenih bolesnika, 21 bolesnik bio je u postupku ITI-a, te je 18 (86%) bolesnika završilo ITI s negativnim rezultatom testa na inhibitore.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička (PK) ispitivanja s lijekom NovoEight provedena su nakon i.v. primjene 50 IU/kg lijeka NovoEight u prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (FVIII $\leq 1\%$). Analiza uzoraka plazme provedena je primjenom i jednostupanjskog testa koagulacije i kromogenog testa. Procijenjena je primjenjivost FVIII:C testova za NovoEight te je uspoređena s lijekom na tržištu koji sadrži rekombinantni FVIII pune duljine. Ispitivanje je pokazalo da su dobiveni rezultati usporedivi i konzistentni za oba lijeka te da se NovoEight može pouzdano izmjeriti u plazmi bez potrebe za zasebnim NovoEight standardom.

Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka NovoEight navedeni su u Tablici 4 za jednostupanjski test koagulacije i u Tablici 5 za kromogeni test.

Tablica 4 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka NovoEight (50 IU/kg) po dobi – jednostupanjski test koagulacije – srednja vrijednost (SD)

Parametar	0 do <6 godina	6 do <12 godina	≥ 12 godina
	n=14	n=14	n=33
Prirast po jedinici doze (IU/dl)/(IU/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((IU*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{1/2}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (IU/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Srednja vrijednost vremena zadržavanja(h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Kratice: AUC=područje ispod krivulje aktivnosti faktora VIII i vremenskog profila; CL=klirens; $t_{1/2}$ =terminalni poluvijek; V_{ss} =volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *volume of distribution at steady-state*); C_{max} =maksimalna aktivnost faktora VIII.

Tablica 5 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka NovoEight (50 IU/kg) po dobi – kromogeni test – srednja vrijednost (SD)

Parametar	0 do <6 godina	6 do <12 godina	≥ 12 godina
	n=14	n=14	n=33
Prirast po jedinici doze (IU/dl)/(IU/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((IU*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{1/2}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (IU/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)

Srednja vrijednost vremena zadržavanja(h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)
---	--------------	--------------	--------------

Kratice: AUC=područje ispod krivulje aktivnosti faktora VIII i vremenskog profila; CL=klirens; $t_{1/2}$ =terminalni poluvijek; Vss=volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; C_{max} =maksimalna aktivnost faktora VIII.

Farmakokinetički parametri bili su usporedivi između pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Primijećena je određena varijabilnost farmakokinetičkih parametara lijeka NovoEight između pedijatrijskih bolesnika i odraslih bolesnika. Viši klirens (CL) i kraći poluvijek ($t_{1/2}$) primijećen u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s odraslim bolesnicima s hemofilijom A dijelom bi mogli biti posljedica poznate činjenice da je volumen u plazmi po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetička ispitivanja jednokratne doze (50 IU/kg) provedena su u 35 bolesnika s hemofilijom (≥ 18 godina) u različitim skupinama prema indeksu tjelesne mase (ITM). Rast maksimalne izloženosti (C_{max}) i ukupne izloženosti (AUC) s porastom ITM ukazuje da mogu biti potrebne prilagodbe doza u bolesnika ispod normalne tjelesne težine (ITM $< 18,5$ kg/m²) i u pretilih bolesnika (ITM ≥ 30 kg/m²), vidjeti dio 4.2.

Table 6 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka NovoEight (50 IU/kg) u skupinama prema ITM-u^a – jednostupanjski test koagulacije – srednja vrijednost (SD)

PK parametar	Ispod normalne tjelesne težine N=5	Normalna tjelesna težina N=7	Prekomjerna tjelesna težina N=8	Pretilost I.stupnja N=7	Pretilost II./III.stupnja N=7
Prirast po jedinici doze (IU/dl)/(IU/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
AUC ((IU*h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (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} (IU/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Srednja vrijednost vremena zadržavanja(h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

^a ITM skupina: Ispod normalne tjelesne težine: ITM $< 18,5$ kg/m², Normalna tjelesna težina: ITM 18,5-24,9 kg/m², Prekomjerna tjelesna težina: ITM 25-29,9 kg/m²; Pretilost I. stupnja: ITM 30-34,9 kg/m²; Pretilost II./III. stupnja: ITM ≥ 35 kg/m².

^b Temeljeno na samo 6 bolesnika.

Table 7 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka NovoEight (50 IU/kg) u skupinama prema ITM-u^a – kromogeni test – srednja vrijednost (SD)

PK parametar	Ispod normalne tjelesne težine N=5	Normalna tjelesna težina N=7	Prekomjerna tjelesna težina N=9	Pretilost I.stupnja N=7	Pretilost II./III.stupnja N=7
Prirast po jedinici doze (IU/dl)/(IU/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((IU*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)

CL (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
t _{1/2} (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V _{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C _{max} (IU/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Srednja vrijednost vremena zadržavanja(h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a ITM skupina: Ispod normalne tjelesne težine: ITM <18,5 kg/m²; Normalna tjelesna težina: ITM 18,5-24,9 kg/m²; Prekomjerna tjelesna težina: ITM 25-29,9 kg/m²; Pretilost I. stupnja: ITM 30-34,9 kg/m²; Pretilost II./III. stupnja: ITM ≥35 kg/m².

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

natrijev klorid
L-histidin
saharoza
polisorbat 80
L-metionin
kalcijev klorid dihidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Otapalo:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

30 mjeseci kada se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati:

- na sobnoj temperaturi (≤30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci
- ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Kada se lijek jednom izvadi iz hladnjaka, lijek se ne smije ponovno vraćati u hladnjak.

Na kutiji lijeka zabilježite datum početka čuvanja lijeka i temperaturu čuvanja.

Nakon rekonstitucije:

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost rekonstituiranog lijeka tijekom:

- 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C-8°C
- 4 sata ako se čuva na temperaturi od 30°C, za lijek koji je tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci čuvan na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- 4 sata ako se čuva na temperaturi do 40°C, za lijek koji je tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca čuvan iznad sobne temperature (30°C do 40°C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i normalno se ne bi smio čuvati dulje od gore navedenog, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Neiskorišteni rekonstituirani lijek koji je čuvan na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) ili do 40°C dulje od 4 sata mora se baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Za čuvanje na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) ili do 40°C i uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje NovoEight 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU i 3000 IU praška i otapala za otopinu za injekciju sadrži:

- 1 staklenu bočicu (staklo tipa I) s praškom i čepom od klorbutilne gume
- 1 sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju
- 1 napunjenu štrcaljku s 4 ml otapala s graničnikom (polipropilen), gumenim klipom (brombutil) i zatvaračem štrcaljke s čepom (brombutil)
- 1 potisni klip (polipropilen).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

NovoEight se primjenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška s otapalom koje dolazi u štrcaljki. Nakon rekonstitucije otopina mora biti bistra ili blago opalescentna. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna ili ako sadrži taloge.

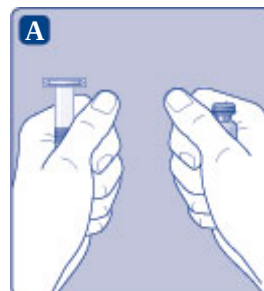
Potreban je i infuzijski set (cjevčica i leptirasta igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovaj pribor nije uključen u pakiranje lijeka NovoEight.

Uvijek treba primjenjivati aseptičku tehniku.

Rekonstitucija

A)

Izvadite bočicu, nastavak za bočicu i napunjenu štrcaljku iz kutije. Potisni klip ostavite u kutiji. Bočica i napunjena štrcaljka trebaju postići sobnu temperaturu. To se može postići tako da ih držite u rukama dok ne postanu tople poput Vaših ruku. Ne koristite nikakav drugi način za zagrijavanje bočice i napunjene štrcaljke.



B)

Uklonite plastični zatvarač s bočice. Ako plastični zatvarač nije dobro pričvršćen ili nedostaje, bočicu nemojte koristiti. Obrišite gumeni čep na bočici sterilnim alkoholnim tupferom i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši na zraku prije uporabe.



C)

Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu. Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen, nemojte koristiti nastavak za bočicu. Nemojte prstima vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog omota.



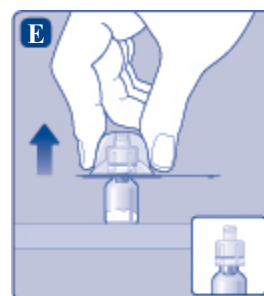
D)

Preokrenite zaštitni omot i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu. Nakon što pričvrstite nastavak za bočicu, nemojte ga skidati s bočice.



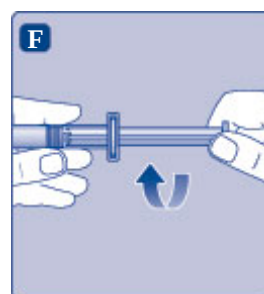
E)

Lagano pritisnite zaštitni omot palcem i kažiprstom, kako je prikazano na slici. Uklonite zaštitni omot s nastavka za bočicu.



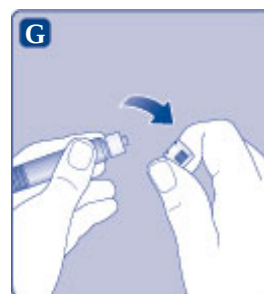
F)

Uхватite potisni klip za široki gornji dio i odmah ga spojite sa štrcaljkom tako da ga navijete u smjeru kazaljke na satu u klip koji se nalazi unutar napunjene štrcaljke, sve dok ne osjetite otpor.



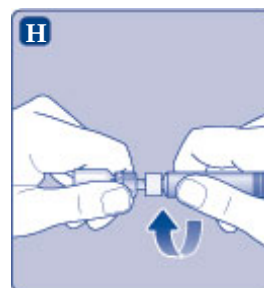
G)

Uklonite zatvarač štrcaljke s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji. Ne dotičite vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke.



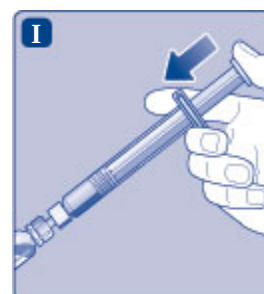
H)

Čvrsto navijte napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu, dok ne osjetite otpor.



I)

Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu, s bočicom prema dolje. Pritisnite potisni klip kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu.



J)

Pritisnite potisni klip do kraja i nježno vrtite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Ne tresite bočicu jer će to izazvati pjenjenje.



Preporučuje se NovoEight primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti dio 6.3.

Ako je potrebna veća doza, ponovite korake A do J s dodatnim bočicama, nastavcima za bočicu i napunjenim štrcaljkama.

Primjena rekonstituirane otopine

K)

Držite potisni klip pritisnutim do kraja. Okrenite štrcaljku s bočicom naopako. Prestanite pritiskati potisni klip i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag dok rekonstituirana otopina ne ispuni štrcaljku. Lagano povucite potisni klip prema dolje kako biste uvukli rekonstituiranu otopinu u štrcaljku.

Ako trebate samo dio sadržaja bočice, pomoću skale na štrcaljki odredite koliko rekonstituirane otopine ćete izvući, u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.

Dok držite bočicu okrenutu naopako, lagano lupnite štrcaljku kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh. Polako pritišćite potisni klip dok svi mjehurići zraka ne izađu.

L)

Odvijte nastavak za bočicu zajedno s bočicom.

NovoEight je sada spreman za injiciranje. Nadite prikladno mjesto i polako injicirajte NovoEight u venu tijekom perioda od 2-5 minuta.

Zbrinjavanje

Nakon injiciranja zbrinite neiskorištenu otopinu lijeka NovoEight, štrcaljku s infuzijskom setom, bočicu s nastavkom za bočicu i drugi otpadni materijal na siguran način, u skladu s uputama koje ste dobili od ljekarnika.

Nemojte to baciti u običan kućni otpad.

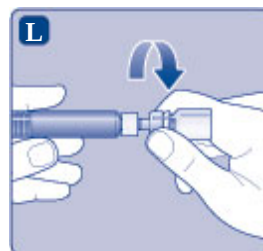
7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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



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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenog 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR)

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

NovoEight 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Nakon rekonstitucije, jedan ml lijeka NovoEight sadrži približno 62,5 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja, lijek možete držati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci **ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Čuvano na 30°C do 40°C __

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/888/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NovoEight 250 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoEight 250 IU prašak za otopinu za injekciju

turoktokog alfa

Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

NovoEight 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Nakon rekonstitucije, jedan ml lijeka NovoEight sadrži približno 125 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja, lijek možete držati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci **ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Čuvano na 30°C do 40°C __

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/888/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NovoEight 500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoEight 500 IU prašak za otopinu za injekciju

turoktokog alfa

Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

NovoEight 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Nakon rekonstitucije, jedan ml lijeka NovoEight sadrži približno 250 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja, lijek možete držati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci **ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Čuvano na 30°C do 40°C __

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/888/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NovoEight 1000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoEight 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

turoktokog alfa

Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

NovoEight 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Nakon rekonstitucije, jedan ml lijeka NovoEight sadrži približno 375 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja, lijek možete držati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci **ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Čuvano na 30°C do 40°C __

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/888/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NovoEight 1500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoEight 1500 IU prašak za otopinu za injekciju

turoktokog alfa

Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1500 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

NovoEight 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Nakon rekonstitucije, jedan ml lijeka NovoEight sadrži približno 500 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja, lijek možete držati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci **ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Čuvano na 30°C do 40°C __

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/888/005

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NovoEight 2000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

NovoEight 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

turoktokog alfa

Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

NovoEight 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Nakon rekonstitucije, jedan ml lijeka NovoEight sadrži približno 750 IU humanog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), turoktokoga alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, L-histidin, saharoza, polisorbit 80, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja, lijek možete držati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci **ili**
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____ Čuvano na $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Čuvano na 30°C do 40°C __

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/888/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NovoEight 3000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoEight 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

turoktokog alfa

Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za NovoEight

natrijev klorid 9 mg/ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 ml

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NovoEight 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
NovoEight 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK))

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NovoEight i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NovoEight
3. Kako primjenjivati NovoEight
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NovoEight
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NovoEight i za što se koristi

NovoEight sadrži djelatnu tvar turoktokog alfa, humani koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je protein koji se prirodno nalazi u krvi i pomaže pri zgrušavanju.

NovoEight se koristi za liječenje i sprječavanje epizoda krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) i može se primjenjivati u svim dobnim skupinama.

U bolesnika s hemofilijom A faktor VIII nedostaje ili nema ispravnu funkciju. NovoEight zamjenjuje taj „faktor VIII“ koji nedostaje ili ne djeluje pravilno te pomaže u stvaranju krvnih ugrušaka na mjestu krvarenja.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NovoEight

Nemojte primjenjivati NovoEight:

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine hrčka.

Nemojte primijeniti NovoEight ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite NovoEight.

Iako se to rijetko događa, postoji mogućnost da dobijete anafilaktičku reakciju (tešku i iznenadnu alergijsku reakciju) na NovoEight. Rani znakovi alergijskih reakcija su osip, koprivnjača, urtike,

svrbež po cijelom tijelu, oticanje usana i jezika, otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima, opće loše stanje i omaglica.

Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku.

Obratite se svom liječniku ako mislite da krvarenje nije kontrolirano dozom koju primete jer za to može biti nekoliko razloga. U nekih ljudi koji primjenjuju ovaj lijek mogu se razviti protutijela na faktor VIII (nazivaju se i inhibitorima faktora VIII). Inhibitori faktora VIII umanjuju djelotvornost lijeka NovoEight u sprječavanju ili kontroli krvarenja. Ako se to dogodi, možda ćete trebati veću dozu lijeka NovoEight ili drugi lijek za kontrolu krvarenja. Nemojte povećavati ukupnu dozu lijeka NovoEight kako biste kontrolirali krvarenje ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Obavijestite liječnika ako ste prethodno liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, osobito ako su se kod Vas razvili inhibitori, jer može postojati povećan rizik da se to ponovno dogodi.

Stvaranje inhibitora (protutijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka NovoEight, odmah se obratite liječniku.

Drugi lijekovi i NovoEight

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

NovoEight ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

NovoEight sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 30,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) po pripremljenoj bočici. To odgovara 1,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Obratite se svom liječniku ako ste na prehrani s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati NovoEight

Liječenje lijekom NovoEight započet će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će izračunati dozu lijeka za Vas. Ona će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o tome za što se lijek primjenjuje.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka NovoEight je 20 do 50 internacionalnih jedinica (IU) po kg tjelesne težine. Injekcija se daje svaka 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, injekcije će se možda morati primjenjivati češće ili u većim dozama.

Liječenje krvarenja

Doza lijeka NovoEight izračunava se na temelju tjelesne težine i razina faktora VIII koje se žele postići. Ciljne razine faktora VIII ovisit će o težini i mjestu krvarenja.

Primjena u djece i adolescenata

NovoEight se može primjenjivati u djece svake dobi. U djece (mlađe od 12 godina) možda će biti potrebne veće doze ili češće injekcije. Adolescenti (stariji od 12 godina) mogu primjenjivati jednaku dozu kao i odrasli.

Kako se primjenjuje NovoEight

NovoEight se primjenjuje injekcijom u venu (intravenski). Za više informacija pogledajte dio „Upute za uporabu lijeka NovoEight“.

Ako primijenite više lijeka NovoEight nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka NovoEight nego što ste trebali, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili otidite u bolnicu.

Ako ste zaboravili primijeniti NovoEight

Obratite se svom liječniku ako ste propustili dozu i ne znate kako je nadoknaditi.

Ako prestanete primjenjivati NovoEight

Ako prestanete primjenjivati NovoEight, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće prestati. Nemojte prestati primjenjivati NovoEight bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Ako se pojave teške i iznenadne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije) (vrlo rijetko), primjena injekcije mora se odmah prekinuti. Morate se odmah obratiti liječniku ako se pojavi neki od sljedećih ranih simptoma:

- otežano disanje, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju
- stezanje u prsima
- oticanje usana i jezika
- osip, koprivnjača, urtike ili svrbež po cijelom tijelu
- osjećaj omaglice ili gubitak svijesti
- nizak krvni tlak (blijeda i hladna koža, ubrzani otkucaji srca).

Teški simptomi, uključujući otežano gutanje ili disanje te crvenilo ili oticanje lica ili ruku, zahtijevaju hitno liječenje.

Ako se pojavi teška alergijska reakcija, liječnik će Vam možda propisati drugi lijek.

U djece koja se prethodno nisu liječila lijekovima koji sadrže faktor VIII, inhibicijska protutijela (pogledajte dio 2.) mogu se stvarati vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika); međutim, rizik stvaranja protutijela je manje čest (u manje od 1 na 100 bolesnika) u bolesnika koji su prethodno bili liječeni faktorom VIII (više od 150 dana liječenja). Ako se to dogodi Vama ili Vašem djetetu, lijekovi koje primjenjujete mogu prestati pravilno djelovati, pa se kod Vas ili Vašeg djeteta može javiti krvarenje koje ne prestaje. U tom se slučaju morate odmah obratiti svom liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nalazi krvi koji ukazuju na promjene u funkciji jetre
- reakcije (crvenilo i svrbež) oko mjesta u koje ste injicirali lijek.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) u bolesnika koji se prethodno nisu liječili lijekovima koji sadrže faktor VIII

- crvenilo kože
- upala vene
- krvarenje u zglobne prostore
- krvarenje u mišićno tkivo
- kašalj
- crvenilo oko mjesta gdje je uveden kateter
- povraćanje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- osjećaj umora
- glavobolja
- osjećaj omaglice
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- ubrzani otkucaji srca
- povećan krvni tlak
- osip
- vrućica
- osjećaj vrućine
- ukočenost mišića
- bol u mišićima
- bol u nogama i rukama
- oticanje nogu i stopala
- bolest zglobova
- modrice
- srčani udar.

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave primijećene u djece i adolescenata jednake su onima primijećenima u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati NovoEight

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji te na naljepnicama na bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Prije pripreme za primjenu NovoEight prašak može se čuvati:

- na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci
ili
- iznad sobne temperature (30°C do 40°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca.

Kada se jednom izvadi iz hladnjaka, lijek se ne smije ponovno vraćati u hladnjak.

Na kutiji lijeka zabilježite datum početka čuvanja lijeka i temperaturu čuvanja.

NovoEight treba primijeniti odmah nakon što ste ga pripremili za primjenu. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka NovoEight, morate je upotrijebiti unutar:

- 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C-8°C
- 4 sata ako se čuva na temperaturi od ≤30°C, za lijek koji je tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 9 mjeseci čuvan na sobnoj temperaturi (≤30°C)
- 4 sata ako se čuva na temperaturi do 40°C, za lijek koji je tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca čuvan iznad sobne temperature (30°C do 40°C).

Pripremljeni lijek čuvajte u bočici. Ako se ne upotrijebi odmah, lijek možda neće više biti sterilan pa bi mogao izazvati infekciju. Nemojte čuvati otopinu bez savjetovanja s liječnikom.

U bočici je bijeli ili žućkasti prašak. Nemojte upotrijebiti prašak ako mu se boja promijenila.

Otopina pripremljena za primjenu mora biti bistra do blago opalescentna. Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da je mutan ili da sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NovoEight sadrži

- Djelatna tvar je turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNK)). Jedna bočica lijeka NovoEight nominalno sadrži 250, 500, 1000, 1500, 2000 ili 3000 IU turoktokoga alfa.
- Drugi sastojci su L-histidin, saharoza, polisorbit 80, natrijev klorid, L-metionin, kalcijev klorid dihidrat, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.
- Sastojci u otapalu su natrijev klorid i voda za injekcije.

Nakon pripreme s priloženim otapalom (otopina za injekciju natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%)) pripremljena otopina za injekciju sadrži 62,5, 125, 250, 375, 500 ili 750 IU turoktokoga alfa po ml (u skladu s jačinom turoktokoga alfa, tj. jačinom od 250, 500, 1000, 1500, 2000 ili 3000 IU).

Kako NovoEight izgleda i sadržaj pakiranja

NovoEight je prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Jedno pakiranje lijeka NovoEight sadrži bočicu s bijelim ili žućkastim praškom, napunjenu štrcaljku s 4 ml bistre i bezbojne otopine, potisni klip i nastavak za bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu lijeka NovoEight

PRIJE PRIMJENE LIJEKA NOVOEIGHT PAŽLJIVO PROČITAJTE OVE UPUTE.

NovoEight dolazi u obliku praška. Prije injiciranja (primjene) mora biti pripremljen s otapalom koje se nalazi u štrcaljki. Otapalo je 0,9%-tna otopina natrijeva klorida (9 mg/ml). Pripremljeni NovoEight mora biti injiciran u venu (intravenska injekcija). Pribor u ovome pakiranju namijenjen je za pripremu i injiciranje lijeka NovoEight.

Trebat će Vam i infuzijski set (cjevčica i leptirasta igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovaj pribor nije uključen u pakiranje lijeka NovoEight.

Nemojte koristiti pribor ako niste s liječnikom ili medicinskom sestrom prošli odgovarajuću edukaciju.

Uvijek operite ruke i pobrinite se da područje oko Vas bude čisto.

Kada pripremate i injicirate lijek izravno u venu, važno je **koristiti čistu tehniku bez mikroorganizama (aseptička tehnika)**. Nepravilnom tehnikom u krvotok se mogu unijeti mikroorganizmi, koji mogu uzrokovati infekciju krvi.

Nemojte otvarati pribor dok niste spremni da ga primijenite.

Nemojte koristiti pribor ako je pao ili ako je oštećen. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

Nemojte koristiti pribor ako mu je istekao rok valjanosti. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje. Rok valjanosti otisnut je iza „Rok valjanosti“ na kutiji, bočici, nastavku za bočicu i napunjenoj štrcaljki.

Nemojte koristiti pribor ako mislite da je onečišćen. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

Nemojte bacati u otpad niti jedan predmet dok ne injicirate pripremljenu otopinu.

Pribor je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

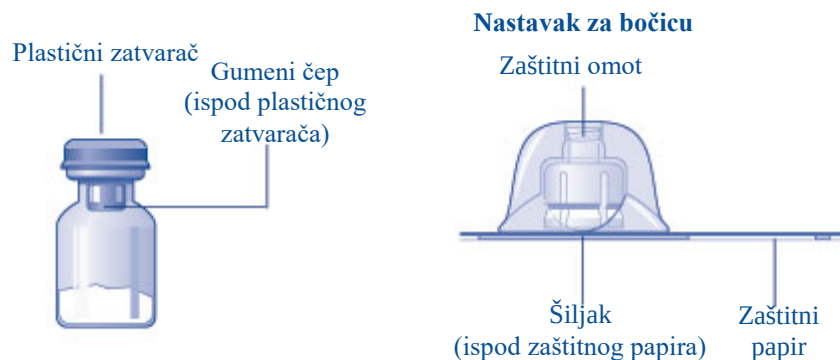
Sadržaj

Pakiranje sadrži:

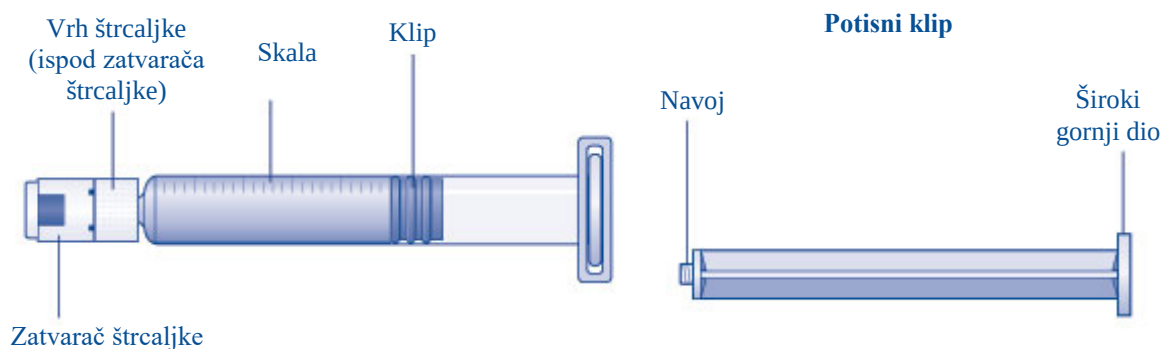
- 1 bočicu s NovoEight praškom
- 1 nastavak za bočicu
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom
- 1 potisni klip (smješten je ispod štrcaljke)

Pregled

Bočica s NovoEight praškom

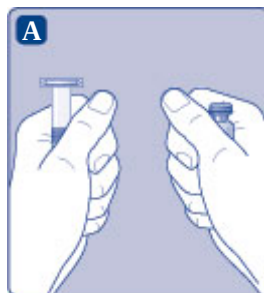


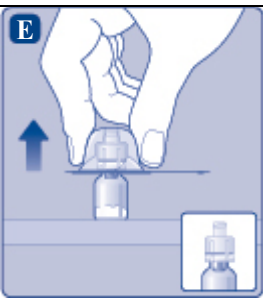
Napunjena štrcaljka s otapalom

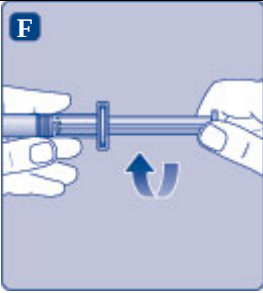
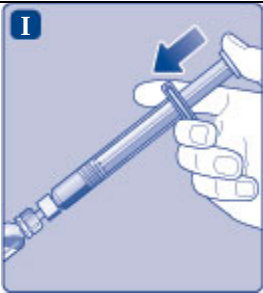


1. Pripremite bočicu i štrcaljku

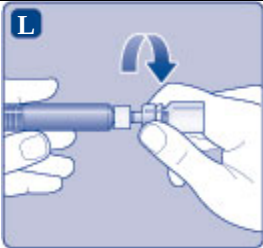
- **Uzmite onoliki broj NovoEight pakiranja koliko trebate.**
- **Provjerite rok valjanosti.**
- **Provjerite naziv, jačinu i boju** na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži odgovarajući lijek.
- **Operite ruke** i dobro ih osušite čistim ručnikom ili na zraku.
- Izvadite bočicu, nastavak za bočicu i napunjenu štrcaljku iz kutije. **Potisni klip ostavite u kutiji.**
- **Bočica i napunjena štrcaljka trebaju postići sobnu temperaturu.** To možete postići držeći ih u rukama sve dok ne osjetite da su tople kao i Vaše ruke.
- **Ne koristite nikakav drugi način za zagrijavanje** bočice i napunjene štrcaljke.



• Uklonite plastični zatvarač s bočice. Ako plastični zatvarač nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti bočicu. • Obrišite gumeni čep sterilnim alkoholnim tupferom i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši na zraku prije uporabe kako biste bili sigurni da je broj mikroorganizama sveden na najmanju moguću mjeru. • Ne dirajte gumeni čep prstima jer na taj način možete prenijeti mikroorganizme.	
2. Pričvrstite nastavak za bočicu • Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu. Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen, nemojte koristiti nastavak za bočicu. Nemojte prstima vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog omota. Ako dotaknete šiljak na nastavku za bočicu, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.	
• Stavite bočicu na ravnu i čvrstu podlogu. • Preokrenite zaštitni omot i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu. Kad ste ga pričvrstili, nemojte odvajati nastavak za bočicu s bočice.	
• Lagano stisnite zaštitni omot palcem i kažiprstom kako je prikazano. Skinite zaštitni omot s nastavka za bočicu. Nemojte podići nastavak za bočicu s bočice kad skidate zaštitni omot.	
3. Pričvrstite potisni klip na štrcaljku • Uхватite potisni klip za široki gornji dio i izvadite ga iz kutije. Nemojte dodirivati bočne stranice niti navoj potisnog klipa. Ako dotaknete bočne stranice ili navoj, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.	

• Odmah spojite potisni klip sa štrcaljkom tako da ga navijate u smjeru kazaljke na satu u klip koji se nalazi u napunjenoj štrcaljki, sve dok ne osjetite otpor.	
• Uklonite zatvarač štrcaljke s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji. • Nemojte dodirnuti vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke. Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. Ako zatvarač štrcaljke nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.	
• Čvrsto navijte napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor.	
4. Pripremite prašak s otapalom • Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu s bočicom prema dolje. • Pritisnite potisni klip kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu.	
• Pritisnite potisni klip do kraja i nježno vrtite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Bočicu nemojte tresti jer će to izazvati pjenjenje. • Pregledajte pripremljenu otopinu. Mora biti bistra do blago opalescentna (blago zamućena). Ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje, nemojte koristiti otopinu. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.	

Preporučuje se primijeniti NovoEight odmah nakon pripreme za primjenu. Naime, ako se ne primijeni odmah, lijek možda više neće biti sterilan pa bi mogao uzrokovati infekcije. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka NovoEight, morate je upotrijebiti unutar 4 sata ako je čuvate na sobnoj temperaturi ili do 40°C, odnosno unutar 24 sata ako je čuvate na temperaturi od 2°C-8°C. Pripremljeni lijek čuvajte u bočici. Pripremljenu otopinu lijeka NovoEight ne smijete zamrzavati niti čuvati u štrcaljkama. Ne čuvajte otopinu bez savjetovanja s liječnikom. Pripremljenu otopinu lijeka NovoEight držite podalje od izravne svjetlosti.  Ako za dozu trebate više od jedne bočice, ponovite korake A do J s dodatnim bočicama, nastavcima za bočicu i napunjenim štrcaljkama dok ne dobijete potrebnu dozu.	
• Držite potisni klip pritisnutim do kraja. • Okrenite štrcaljku s bočicom naopako. • Prestanite pritiskati potisni klip i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag dok pripremljena otopina ne ispuní štrcaljku. • Lagano povucite potisni klip prema dolje kako biste uvukli pripremljenu otopinu u štrcaljku. • Ako trebate samo dio sadržaja bočice, pomoću skale na štrcaljki odredite koliko pripremljene otopine ćete izvući, u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre. Ako se u bilo kojem trenutku u štrcaljki pojavi previše zraka, ubrizgajte ga natrag u bočicu. • Dok držite bočicu okrenutu naopako, lagano lupnite štrcaljku kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh. • Polako pritišćite potisni klip dok svi mjehurići zraka ne izađu.	

• Odvijte nastavak za bočicu s bočicom. • Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.	
5. Injicirajte pripremljenu otopinu NovoEight je sada spreman za injiciranje u venu. • Injicirajte pripremljenu otopinu u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre. • Injicirajte polako tijekom 2 do 5 minuta. • NovoEight se ne smije miješati s drugim intravenskim infuzijskim otopinama ili lijekovima. Injiciranje lijeka NovoEight putem konektora za primjenu bez igle za intravenske (i.v.) katetere: Opres: Napunjena štrcaljka izrađena je od stakla i oblikovana da bude kompatibilna sa standardnim luer-lock nastavcima. Neki konektori za primjenu bez igle s unutarnjim šiljkom nisu kompatibilni s napunjenom štrcaljkom. Ova inkompatibilnost može onemogućiti primjenu lijeka i/ili dovesti do oštećenja konektora za primjenu bez igle. Injiciranje otopine putem pomagala za centralni venski pristup (CVAD, engl. <i>central venous access device</i>) kao što su centralni venski kateter ili potkožni port: • Koristite tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptična tehnika). Slijedite upute o pravilnoj uporabi Vašeg konektora i CVAD-a u suradnji s liječnikom ili medicinskom sestrom. • Injiciranje u CVAD možda će zahtijevati uporabu sterilne plastične štrcaljke od 10 ml za uvlačenje pripremljene otopine. To treba učiniti odmah nakon koraka J. • Ako CVAD liniju treba isprati prije ili nakon injekcije lijeka NovoEight, upotrijebite otopinu za injekciju natrijeva klorida od 9 mg/ml.	
Odlaganje otpada • Nakon injiciranja, oprezno bacite u otpad neiskorištenu otopinu lijeka NovoEight, štrcaljku s infuzijskim setom, bočicu s nastavkom za bočicu i drugi otpadni materijal, u skladu s uputama koje ste dobili od ljekarnika. Ne bacajte u obični kućni otpad.	
Nemojte razdvajati pribor prije bacanja u otpad. Pribor nemojte ponovno koristiti.	