

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NovoEight 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Na reconstitutie bevat NovoEight ongeveer 62,5 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Na reconstitutie bevat NovoEight ongeveer 125 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 1.000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Na reconstitutie bevat NovoEight ongeveer 250 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 1.500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Na reconstitutie bevat NovoEight ongeveer 375 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 2.000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Na reconstitutie bevat NovoEight ongeveer 500 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 3.000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Na reconstitutie bevat NovoEight ongeveer 750 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa.

De sterkte (IE) wordt bepaald met de chromogene test uit de Europese Farmacopee (Ph. Eur). De specifieke activiteit van NovoEight is ongeveer 8.300 IE/mg eiwit.

Turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd eiwit van 1.445 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 166 kDa. Het wordt geproduceerd met recombinant DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO- cellen) en bereid zonder toevoeging van eiwitten van humane of dierlijke oorsprong in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulering.

Turoctocog alfa is een recombinant humane stollingsfactor VIII, met een verkort B-domein (het B-domein bestaat uit 21 aminozuren van het wild type B-domein) zonder enige andere wijziging in de aminozuurvolgorde.

Hulpstof met bekend effect

Het geneesmiddel bevat 30,5 mg natrium per gereconstitueerde injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit of lichtgeel poeder of brokkelige massa.

Heldere en kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie).

NovoEight kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van hemofilie.

Monitoring van de behandeling

Tijdens de behandeling wordt het op juiste wijze bepalen van factor VIII-spiegels aanbevolen om de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaal-injecties te bepalen. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt; dit uit zich in verschil in halfwaardetijden en mate van herstel. Het kan zijn dat de op lichaamsgewicht gebaseerde dosis moet worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. In een farmacokinetische studie met enkelvoudige dosis bij volwassen patiënten, namen de maximale blootstelling (C_{max}) en de totale blootstelling (AUC) toe bij het toenemen van de *body mass index* (BMI), hetgeen aangeeft dat dosisaanpassingen nodig kunnen zijn. Verhoging van de dosis kan nodig zijn bij patiënten met ondergewicht ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) en een dosisverlaging kan nodig zijn bij obese patiënten ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), maar er zijn onvoldoende data om specifieke dosisaanbevelingen te doen, zie rubriek 5.2.

Vooraf in geval van zware operatieve ingrepen, is nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingsanalyse (factor VIII-activiteit in plasma) noodzakelijk.

Bij het gebruik van een *in vitro* tromboplastinetijd (aPTT)-gebaseerde 1-stapsstollingstest om de factor VIII-activiteit in bloedmonsters van patiënten te bepalen, kunnen de resultaten (factor VIII-activiteit in plasma) significant worden beïnvloed door het type aPTT-reagentia dat wordt gebruikt in

de test en door de gehanteerde referentiestandaarden. Volgens de Ph. Eur. kunnen er ook significante verschillen optreden tussen de resultaten van de aPTT-gebaseerde 1-stapsstollingstest en die van de chromogene test. Dit is met name belangrijk wanneer er wordt gewisseld van laboratorium en/of reagentia die worden gebruikt bij de test.

Dosering

De dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-producten. De activiteit van factor VIII in plasma wordt uitgedrukt als percentage (ten opzichte van de normaalwaarde in humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van een Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met die hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

'On demand'-behandeling

De berekening van de benodigde dosis factor VIII wordt gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht, de factor VIII-activiteit in plasma met 2 IE/dl verhoogt. De benodigde dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-verhoging (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl).

De hoeveelheid die moet worden toegediend en de toedieningsfrequentie dienen altijd te worden afgestemd op de klinische effectiviteit in een individueel geval.

In geval van de volgende bloedingen, mag de factor VIII-activiteit niet dalen onder de in de voorafgaande periode bepaalde plasma-activiteitswaarde (als % van normaal of IE/dl). De volgende tabel kan worden gebruikt als richtlijn om de dosering bij bloedingen en operatieve ingrepen te bepalen:

Tabel 1. Richtlijn voor dosering tijdens bloedingen en operatieve ingrepen

Ernst van de bloeding/ aard van de operatieve ingreep	Vereiste FVIII-waarde (%) (IE/dl)	Dosisfrequentie (uren)/ therapieduur (dagen)
<u>Bloeding</u>		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mond	20–40	Herhaal elke 12 tot 24 uur, gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding (op geleide van de pijn) is gestopt of genezing is bereikt
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom	30–60	Herhaal de infusie elke 12–24 uur gedurende 3–4 dagen of langer, tot de pijn en het acute functieverlies zijn verdwenen
Levensbedreigende bloedingen	60–100	Herhaal de infusie elke 8 tot 24 uur totdat de toestand niet langer levensbedreigend is
Operatieve ingreep <i>Kleine ingrepen,</i>	30–60	Om de 24 uur, gedurende ten

Ernst van de bloeding/ aard van de operatieve ingreep	Vereiste FVIII-waarde (%) (IE/dl)	Dosisfrequentie (uren)/ therapieduur (dagen)
<i>waaronder tandextracties</i>		minste 1 dag, tot genezing is bereikt
<u>Zware ingrepen</u>	80–100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de infusie elke 8–24 uur tot adequate wondgenezing is bereikt, vervolg de behandeling gedurende ten minste 7 extra dagen om een factor VIII-activiteit tussen 30% - 60% (IE/dl) te behouden

Profylaxe

Voor langdurige profylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijk aanbevolen doses 20–40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht elke tweede dag of 20–50 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht driemaal per week. Bij volwassenen en adolescenten (>12 jaar) kan een minder frequent regime (40–60 IE/kg elke derde dag of tweemaal per week) van toepassing zijn. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Operatieve ingrepen

Er is beperkte ervaring met operatieve ingrepen bij pediatrische patiënten.

Ouderen

Er is geen ervaring bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Voor langdurige profylaxe van bloedingen bij patiënten jonger dan 12 jaar worden doses van 25–50 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht elke tweede dag of 25–60 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht driemaal per week aanbevolen. Bij pediatrische patiënten ouder dan 12 jaar zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als bij volwassenen.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De aanbevolen infusiesnelheid voor NovoEight is 1–2 ml/min. De snelheid moet worden bepaald op geleide van het welbevinden van de patiënt.

Voor aanwijzingen over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het chargenummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met NovoEight. Het product bevat sporen van hamstereiwitten, die bij sommige patiënten allergische reacties kunnen veroorzaken. Als symptomen

van overgevoeligheid optreden, moeten patiënten worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moeten de geldende medische richtlijnen voor de behandeling van shock worden gevolgd.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de pro-stollingsactiviteit van factor VIII, die met de aangepaste Bethesda-test gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers is gecorreleerd aan de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen, maar wat gedurende het hele leven blijft bestaan, hoewel het risico niet vaak voorkomt.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten patiënten die worden behandeld met stollingsfactor VIII-producten zorgvuldig worden gemonitord op de ontwikkeling van remmers, aan de hand van klinische waarneming en laboratoriumonderzoek. Als de verwachte factor VIII-activiteit in plasma niet wordt bereikt, of als de bloeding niet gestopt wordt met een geschikte dosis, moet op de aanwezigheid van factor VIII-remmers worden getest. Bij patiënten met hoge remmer-spiegels is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en moeten andere therapeutische behandelmogelijkheden worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden geleid door artsen met ervaring met de behandeling van hemofilie en factor VIII-remmers.

Cardiovasculair event

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan vervangingstherapie met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal veneuze toegangspoort (CVT) nodig is, moet rekening gehouden worden met het risico op CVT-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de plaats van de katheter.

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer NovoEight wordt toegediend aan een patiënt, de naam en het chargenummer van het product te noteren om een koppeling tussen de patiënt en het chargenummer van het geneesmiddel vast te leggen.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn zowel van toepassing op volwassenen als op kinderen.

Overwegingen samenhangend met de hulpstoffen

Het geneesmiddel bevat 30,5 mg natrium per gereconstitueerde injectieflacon, hetgeen overeen komt met 1,5% van de door de WHO geadviseerde maximale dagelijkse natriumname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van humane stollingsfactor VIII (rDNA)-producten met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is met NovoEight geen voortplantingsonderzoek bij dieren uitgevoerd. Omdat hemofilie A zelden bij vrouwen voorkomt, is er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding. Daarom dient factor VIII alleen tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NovoEight heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder angio-oedeem, branderig en prikkend gevoel op de infusieplaats, rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Zeer zelden is de ontwikkeling van antilichamen tegen hamstereiwit, met hieraan gerelateerde overgevoeligheidsreacties, waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder NovoEight, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Als dergelijke remmers zich ontwikkelen, zal deze complicatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt het aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliebehandelcentrum.

Bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (systeem/orgaanklasse en niveau van de voorkeursterm).

Frequenties zijn geëvalueerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentieklasse zijn de bijwerkingen weergegeven naar verminderende ernst.

Tabel 2. Frequentie van bijwerkingen in klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Frequentie ^a in PTP's	Frequentie ^a in PUP's	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	soms ^b	zeer vaak ^b	Factor VIII-remming
Psychische stoornissen	soms		slapeloosheid
Zenuwstelaandoeningen	soms		hoofdpijn, duizeligheid, branderig gevoel
Hartaandoeningen	soms		sinustachycardie, acuut myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	soms		hypertensie, lymfoedeem, hyperemie
		vaak	blozen, oppervlakkige tromboflebitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		vaak	huiduitslag, erythemateuze huiduitslag
	soms		huiduitslag, lichenoïde keratose, branderige huid gevoel

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms		skeletspierstijfheid, artropathie, pijn in extremiteiten, skeletspierpijn
		vaak	haemarthrose, spierhemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		vaak	hoesten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak		reacties op de injectieplaats ^c
		vaak	koorts, roodheid op de katheterplaats
	soms		vermoeidheid, verhit gevoel, perifeer oedeem, koorts
Onderzoeken	vaak		hepatische enzymen verhoogd ^d
		vaak	anti-factor VIII antilichaam positief
	soms		verhoogde hartslag
Maagdarmsstelselaandoeningen		vaak	braken
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak		onjuiste dosis toegediend
		vaak	infuus gerelateerde reactie
	soms		kneuzing
Productkwesaties		vaak	trombose in hulpmiddel

- a Berekend op basis van het totale aantal individuele patiënten in alle klinische studies (301) waarvan 242 eerder behandelde patiënten (PTP's) waren en 60 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) waren.
- b De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle factor VIII producten waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen.
- c Reacties op de injectieplaats betroffen erytheem, extravasatie en pruritus op de injectieplaats.
- d Hepatische enzymen namen toe inclusief alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase en bilirubine.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens alle klinische studies met NovoEight bij eerder behandelde patiënten werden in totaal 35 bijwerkingen gemeld bij 23 van de 242 patiënten die blootgesteld waren aan NovoEight. De vaakst gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats, onjuiste dosis toegediend en verhoogde leverenzymwaarden. Van de 35 bijwerkingen werden 2 gemeld bij 1 van de 31 patiënten tot 6 jaar, geen bij de patiënten van 6 tot ≤12 jaar, 1 werd gemeld bij 1 van de 24 patiënten van 12 tot <18 jaar en 32 werden gemeld bij 21 van de 155 volwassenen (≥18 jaar).

Pediatrische patiënten

In klinische studies met 63 eerder behandelde pediatrische patiënten tussen 0 en 12 jaar en 24 adolescenten tussen 12 en 18 jaar met ernstige hemofilie A werd geen verschil in het veiligheidsprofiel van NovoEight waargenomen tussen pediatriche patiënten en volwassenen.

In de studie met niet eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 0 tot 6 jaar oud werden in totaal 46 bijwerkingen gemeld bij 33 van de 60 patiënten die waren blootgesteld aan NovoEight. De meest gemelde bijwerking was factor VIII-remmers, zie rubriek 4.4. Hoog risico genetische mutaties werden vastgesteld bij 92,3% van de algemene en bij 93,8% van de hoge titer bevestigde remmers. Er waren geen andere factoren significant geassocieerd met de ontwikkeling van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihaemorrhagica, bloedstollingsfactor VIII, ATC code: B02BD02.

Werkingsmechanisme

NovoEight bevat turoctocog alfa, een humane stollingsfactor VIII (rDNA) met een verkort B-domein. Deze glycoproteïne heeft dezelfde structuur als humane factor VIII wanneer deze is geactiveerd en heeft post-translationele veranderingen die vergelijkbaar zijn met die van het uit plasma afkomstige molecuul. Gebleken is dat in het turoctocog alfa-molecuul de plaats voor sulfatering van tyrosine op Tyr1680 (natuurlijk 'full length') volledig gesulfateerd is. Dit is belangrijk voor de binding met von Willebrandfactor. Wanneer factor VIII wordt geïnfundeerd bij een hemofiliepatiënt, bindt deze aan endogene von Willebrandfactor die aanwezig is in de circulatie van de patiënt. Het factor VIII-von Willebrandfactor-complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) die verschillende fysiologische functies hebben. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waardoor de omzetting van factor X in geactiveerde factor X wordt versneld. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine zodat een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke stollingsstoornis veroorzaakt door een verlaagde concentratie factor VIII:C, met als gevolg hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen. Deze bloedingen komen spontaan voor of als gevolg van ongelukken of chirurgische trauma's. Door substitutietherapie worden de plasmaconcentraties van factor VIII verhoogd waardoor een tijdelijk herstel van de factordeficiëntie en een vermindering van de bloedingsneiging worden bewerkstelligd.

Opgemerkt moet worden dat de *annualised bleeding rate* (ABR) niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraties en tussen verschillende klinische studies.

Klinische werkzaamheid

Vier multicentrische, open-label, studies zonder controle zijn uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van NovoEight bij de profylaxe en behandeling van bloedingen en tijdens operatieve ingrepen bij patiënten met ernstige hemofilie A (FVIII-activiteit $\leq 1\%$) te onderzoeken. Drie van deze studies werden uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten en de vierde bij niet eerder behandelde patiënten. De studies omvatten 298 behandelde patiënten: 175 adolescenten vanaf 12 jaar en volwassenen zonder remmers (≥ 150 behandel dagen), 63 eerder behandelde pediatrie patiënten zonder remmers jonger dan 12 jaar (≥ 50 behandel dagen) en 60 niet eerder behandelde patiënten jonger dan 6 jaar.

188 van de 238 eerder behandelde patiënten namen vervolgens deel aan het daarop volgende verlengingsonderzoek naar de veiligheid. Behandeling met NovoEight werd veilig bevonden en had het beoogde hemostatische en preventieve resultaat.

Van de 3293 gemelde bloedingen, waargenomen bij 298 van de patiënten, werden 2902 (88,1%) van de bloedingen gestopt met 1-2 infusies NovoEight.

Tabel 3. Verbruik van NovoEight en succesvolle hemostatische uitkomsten bij niet-eerder behandelde patiënten (PUP) en eerder behandelde patiënten (PTP)

	Jongere kinderen (0 - <6 jaar) (PUP)	Jongere kinderen (0 - <6 jaar) PTP	Oudere kinderen (6 - <12 jaar) PTP	Adolescenten (12 - <18 jaar) PTP	Volwassenen (≥ 18 jaar) PTP	Totaal
Aantal	60	31	32	24	151	298

patiënten						
Dosis gebruikt voor profylaxe per patiënt (IE/kg lich. gewicht) Gemid. (SD) Min ; Max	45,2 (14,4) 4,5 ; 363,8	41,5 (8,1) 3,4 ; 196,3	38,4 (9,4) 3,2 ; 62,5	28,5 (9,3) 17,4 ; 73,9	28,5 (8,3) 12,0 ; 97,4	32,8 (10,9) 3,2 ; 363,8
Dosis gebruikt voor behandeling bloeding (IE/kg lich. gewicht) Gemid. (SD) Min ; Max	43,6 (15,2) 11,9 ; 118,9	44,0 (12,6) 21,4 ; 193,8	40,4 (10,5) 24,0 ; 71,4	29,3 (10,3) 12,4 ; 76,8	35,0 (12,3) 6,4 ; 104,0	37,5 (13,4) 6,4 ; 193,8
Succesvolle uitkomst ^a %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

lich. gewicht: lichaamsgewicht, SD: Standaarddeviatie

^a Succesvol is gedefinieerd als 'uitstekend' of 'goed'.

Pre-autorisatie klinische gegevens werden bevestigd door een niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie (*Non-interventional post-authorisation safety study* – PASS), uitgevoerd om aanvullende gegevens te verkrijgen over de immunogeniciteit, en werkzaamheid en veiligheid van NovoEight in de dagelijkse klinische praktijk. In de studie werden 68 eerder behandelde patiënten (> 150 behandeldagen) blootgesteld aan NovoEight, waarvan 14 patiënten < 12 jaar waren en 54 patiënten ≥ 12 jaar, patiënten ontvingen een 'on-demand' (N=5) of een profylactische (N=63) behandeling gedurende een totaal van 87,8 patiëntjaren en 8976 behandeldagen.

Operatieve ingreep

In totaal werden 30 operatieve ingrepen uitgevoerd bij 25 patiënten waarvan 26 zware ingrepen en 4 lichte ingrepen. Bij alle ingrepen werd met succes hemostase bereikt en falen van de behandeling werd niet gemeld.

Van patiënten met hemofilie A, die remmers tegen factor VIII hadden ontwikkeld, zijn gegevens met betrekking tot *Immune Tolerance Induction* (ITI) verzameld. Tijdens klinisch onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's), werden 21 patiënten behandeld met ITI en 18 (86%) patiënten ronden ITI af met een negatief testresultaat op aanwezigheid van remmers.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetische (PK) studies met NovoEight zijn uitgevoerd na i.v. toediening van 50 IE/kg NovoEight bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (FVIII ≤1%). De analyses van plasmamonsters werden uitgevoerd met zowel de 1-stapsstollingstest als de chromogene test. De uitkomst van de gehaltesbepaling van NovoEight in FVIII:C- tests werd geëvalueerd en vergeleken met een 'full-length' recombinant FVIII-product dat in de handel is. De studie toonde aan dat vergelijkbare en consistente uitkomsten werden verkregen met beide producten en dat NovoEight betrouwbaar kan worden gemeten in plasma zonder de noodzaak van een aparte NovoEight-standaard.

De farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis NovoEight zijn weergegeven in tabel 4 voor de 1-stapsstollingstest en in tabel 5 voor de chromogene test.

Tabel 4. Farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis NovoEight (50 IE/kg) naar leeftijd - 1 stapstollingstest - gemiddeld (SD)

Parameter	0 – < 6 jaar	6 – < 12 jaar	≥ 12 jaar
	n=14	n=14	n=33
‘Incremental recovery’ (IE/dl)/(IE/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((IE*u)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (ml/u/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t _{1/2} (u)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V _{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C _{max} (IE/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Gemiddelde verblijftijd (u)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Afkortingen: AUC = oppervlakte onder de factor VIII-activiteit-tijd-curve; CL = klaring; t_{1/2} = eliminatiehalfwaardetijd; V_{ss} = verdelingsvolume op steady-state; C_{max} = maximale factor-VIII-activiteit.

Tabel 5. Farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis NovoEight (50 IE/kg) naar leeftijd - chromogene test - gemiddeld (SD)

Parameter	0 – < 6 jaar	6 – < 12 jaar	≥ 12 jaar
	n=14	n=14	n=33
‘Incremental recovery’ (IE/dl)/(IE/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((IE*u)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (ml/u/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t _{1/2} (u)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V _{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{max} (IE/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Gemiddelde verblijftijd (u)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Afkortingen: AUC = oppervlakte onder de factor VIII-activiteit-tijd-curve; CL = klaring; t_{1/2} = eliminatiehalfwaardetijd; V_{ss} = verdelingsvolume op steady-state; C_{max} = maximale factor-VIII-activiteit.

De farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar tussen pediatrie patiënten tot 6 jaar en de pediatrie patiënten van 6 tot 12 jaar. Enig verschil werd gezien in de farmacokinetische parameters van NovoEight tussen pediatrie en volwassen patiënten. De hogere klaring en de kortere halfwaardetijd die werden waargenomen bij pediatrie patiënten in vergelijking met volwassen patiënten met hemofilie A kunnen gedeeltelijk veroorzaakt zijn door het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Bij 35 hemofiliepatiënten (≥18 jaar) in verschillende *Body Mass Index* (BMI) -categorieën werd een farmacokinetische studie uitgevoerd met een enkelvoudige dosis van 50 IE/kg. De maximale blootstelling (C_{max}) en de totale blootstelling (AUC) namen toe bij een stijgende BMI, hetgeen aangeeft dat dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen zijn voor patiënten met ondergewicht (BMI <18,5 kg/m²) en bij obese patiënten (BMI ≥30 kg/m²), zie rubriek 4.2.

Tabel 6. Farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis NovoEight (50 IE/kg) naar BMI-klasse^a - 1 stapstollingstest - gemiddeld (SD)

PK parameter	Ondergewicht N=5	Normaal gewicht N=7	Overgewicht N=98	Obesitasklasse I N=7	Obesitasklasse II/III N=7
'Incremental recovery' (IE/dl)/(IE/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
AUC (IE*u/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (ml/u/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
t _{1/2} (u)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V _{ss} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C _{max} (IE/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Gemiddelde verblijftijd (u)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

^a BMI-groepen: ondergewicht: BMI <18,5 kg/m², normaal gewicht: BMI 18,5-24,9 kg/m², overgewicht: BMI 25-29,9 kg/m², obesitasklasse I: BMI 30-34,9 kg/m², obesitasklasse II/III: BMI ≥35 kg/m².

^b Gebaseerd op slechts 6 patiënten.

Tabel 7. Farmacokinetische parameters van een enkelvoudige dosis NovoEight (50 IE/kg) naar BMI-klasse^a - chromogene test - gemiddeld (SD)

PK parameter	Ondergewicht N=5	Normaal gewicht N=7	Overgewicht N=9	Obesitasklasse I N=7	Obesitasklasse II/III N=7
'Incremental recovery' (IE/dl)/(IE/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC (IE*u/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (ml/u/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
t _{1/2} (u)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V _{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C _{max} (IE/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Gemiddelde verblijftijd (u)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a BMI-groepen: ondergewicht: BMI <18,5 kg/m², normaal gewicht: BMI 18,5-24,9 kg/m², overgewicht: BMI 25-29,9 kg/m², obesitasklasse I: BMI 30-34,9 kg/m², obesitasklasse II/III: BMI ≥35 kg/m².

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumchloride

L-histidine

Sucrose

Polysorbaat 80

L-methionine

Calciumchloridedihydraat

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Oplosmiddel:

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Onaangebroken injectieflacon

30 maanden indien bewaard in de koelkast (2°C – 8°C).

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden
- of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Wanneer het geneesmiddel eenmaal uit de koelkast is gehaald, mag het niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast.

Noteer het begin van de bewaarperiode en de bewaartemperatuur op de buitenverpakking van het geneesmiddel.

Na reconstitutie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende:

- 24 uur indien bewaard bij 2°C – 8°C
- 4 uur indien bewaard bij 30°C , voor geneesmiddel dat bewaard is geweest gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- 4 uur indien bewaard bij maximaal 40°C , voor geneesmiddel dat bewaard is geweest gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken is de bewaartijd niet langer dan hierboven vermeld, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Ongebruikt geneesmiddel dat na reconstitutie bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) of bij maximaal 40°C langer dan 4 uur is bewaard, dient te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) of bij maximaal 40°C en na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking NovoEight 250 IE, 500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE, 2.000 IE en 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat:

- 1 glazen injectieflacon (type I) met poeder en stop van chloorbutylrubber
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie
- 1 voorgevulde spuit met 4 ml oplosmiddel met eindstop (polypropyleen), een rubberen zuiger (broombutyl) en een afneembare spuitdop met een stop (broombutyl)
- 1 zuigerstang (polypropyleen)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

NovoEight moet intraveneus worden toegediend na reconstitutie van het poeder met het oplosmiddel geleverd in de spuit. Na reconstitutie is de oplossing helder of licht opaalachtig van kleur. Gebruik geen oplossingen die niet helder zijn of neerslag bevatten.

U heeft ook een infusieset nodig (slang en vlindernaald), steriele alcoholdoekjes, gaasjes en pleisters. Deze materialen zijn niet bijgesloten in de NovoEight-verpakking.

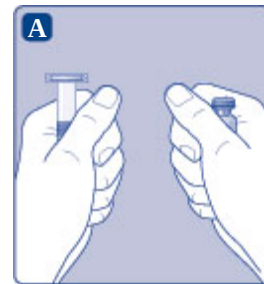
Gebruik altijd een aseptische techniek.

Reconstitutie

A)

Pak de injectieflacon, de injectieflaconadapter en de voorgevulde spuit uit de doos. Raak de zuigerstang in de verpakking niet aan. Laat de injectieflacon en de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen.

U kunt dit doen door deze in uw handen te houden tot ze zo warm aanvoelen als uw handen. Gebruik geen andere manier om de injectieflacon en de voorgevulde spuit op te warmen.



B)

Verwijder de plastic dop van de injectieflacon. Als de plastic dop loszit of ontbreekt, gebruik de injectieflacon dan niet. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met een steriel alcoholdoekje en laat deze voor gebruik enkele seconden aan de lucht drogen.



C)

Verwijder het bescherm papier van de injectieflaconadapter. Gebruik de injectieflaconadapter niet als het bescherm papier niet helemaal dichtgeplakt is of als het gescheurd is.

Haal de injectieflaconadapter niet uit de beschermdop met uw vingers.



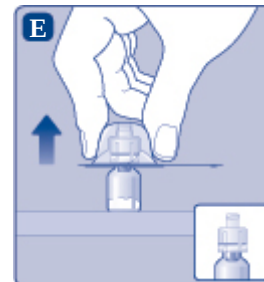
D)

Draai de beschermdop om en druk de injectieflaconadapter op de injectieflacon. Haal de injectieflaconadapter niet meer van de injectieflacon zodra deze bevestigd is.



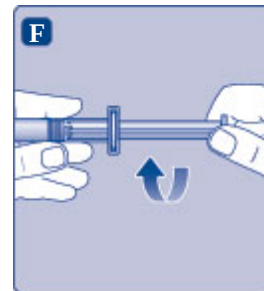
E)

Knijp zachtjes in de beschermdop met uw duim en wijsvinger zoals op de tekening weergegeven is. Verwijder de beschermdop van de injectieflaconadapter.



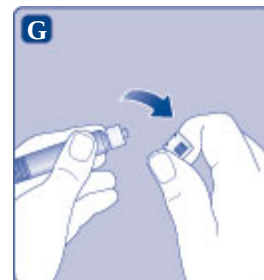
F)

Pak de zuigerstang bij het brede uiteinde vast en bevestig onmiddellijk de zuigerstang in de spuit door deze met de klok mee in de zuiger van de voorgevulde spuit te draaien totdat u weerstand voelt.



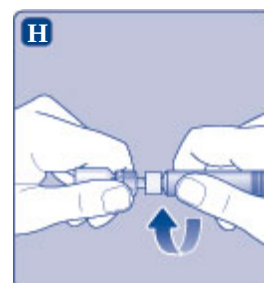
G)

Verwijder de dop van de voorgevulde spuit door deze naar beneden te buigen totdat deze afbreekt bij de perforatierand gaatjes. Raak de punt van de spuit onder de spuitdop niet aan.



H)

Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflaconadapter totdat u weerstand voelt.



I)

Houd de voorgevulde spuit een beetje schuin, met de injectieflacon naar beneden gericht. Druk de zuigerstang in om al het oplosmiddel in de injectieflacon te spuiten.



J)

Houd de zuigerstang ingedrukt en draai de injectieflacon rustig rond tot alle poeder is opgelost. Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimvorming veroorzaakt.



Het wordt aanbevolen om NovoEight onmiddellijk na reconstitutie te gebruiken. Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel zie rubriek 6.3.

Als een grotere dosis nodig is herhaal dan stap A tot en met J met extra injectieflacons, injectieflaconadapters en voorgevulde spuiten.

Toediening van de gereconstitueerde oplossing

K)

Houd de zuigerstang volledig ingedrukt. Draai de spuit met de injectieflacon erop ondersteboven. Druk niet meer op de zuigerstang en laat deze vanzelf langzaam terugglijden terwijl de spuit zich vult met de gereconstitueerde oplossing. Trek de zuigerstang een beetje naar beneden om de gereconstitueerde oplossing in de spuit te zuigen.

Als u maar een deel van de volledige injectieflacon nodig heeft, gebruik dan de schaalverdeling op de spuit om te zien hoeveel van de gereconstitueerde oplossing u uit de injectieflacon opzuigt, zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.



Tik zachtjes op de spuit, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, zodat eventuele luchtbelllen naar boven gaan. Duw de zuigerstang langzaam in totdat alle luchtbelllen verdwenen zijn.

L)

Schroef de injectieflaconadapter met de injectieflacon los.



NovoEight is nu klaar voor injectie. Zoek een geschikte toedieningsplaats en injecteer NovoEight langzaam, gedurende 2-5 minuten, in uw ader.

Weggoeien

Gooi, na injectie, alle ongebruikte NovoEight-oplossing, de spuit met de infusieset, de injectieflacon met de injectieflaconadapter en andere afvalmaterialen op een veilige manier weg zoals verteld door uw apotheker.

Gooi het niet weg met het huishoudelijk afval.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

NovoEight 1.000 IE
EU/1/13/888/003

NovoEight 1.500 IE
EU/1/13/888/004

NovoEight 2.000 IE
EU/1/13/888/005

NovoEight 3.000 IE
EU/1/13/888/006

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2013

Datum van laatste verlenging: 30 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Verenigd Koninkrijk

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een ml NovoEight bevat na reconstitutie ongeveer 62,5 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang en een injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Uit de koelkast gehaald: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Bewaard bij 30°C tot maximaal 40°C

—

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/888/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novoeight 250 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoEight 250 IE poeder voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa

i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een ml NovoEight bevat na reconstitutie ongeveer 125 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang en een injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Bewaard bij 30°C tot maximaal 40°C
—

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/888/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novoeight 500 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoEight 500 IE poeder voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa

i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een ml NovoEight bevat na reconstitutie ongeveer 250 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang en een injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Bewaard bij 30°C tot maximaal 40°C
—

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/888/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novoeight 1000 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoEight 1.000 IE poeder voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa

i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een ml NovoEight bevat na reconstitutie ongeveer 375 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang en een injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Bewaard bij 30°C tot maximaal 40°C _____

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/888/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novoeight 1500 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoEight 1.500 IE poeder voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa

i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.500 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een ml NovoEight bevat na reconstitutie ongeveer 500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang en een injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Bewaard bij 30°C tot maximaal 40°C
—

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/888/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novoeight 2000 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoEight 2.000 IE poeder voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa

i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoEight 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een ml NovoEight bevat na reconstitutie ongeveer 750 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), turoctocog alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide, zoutzuur
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang en een injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden

Uit de koelkast genomen: _____ Bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Bewaard bij 30°C tot maximaal 40°C
—

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/888/006

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novoeight 3000 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoEight 3.000 IE poeder voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa

i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Oplosmiddel voor NovoEight

natriumchloride 9 mg/ml

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 ml

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NovoEight 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
NovoEight 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA))

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NovoEight en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NovoEight en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NovoEight bevat de werkzame stof turoctocog alfa, humane stollingsfactor VIII. Factor VIII is een van nature in het bloed voorkomend eiwit dat het bloed helpt te stollen.

NovoEight wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII) en kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

Bij patiënten met hemofilie A ontbreekt factor VIII of werkt het niet op de juiste manier. NovoEight vervangt deze ontbrekende of niet goed werkende 'factor VIII' en helpt het bloed stolsels te vormen op de plaats van de bloeding.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamstereiwitten.

Gebruik NovoEight niet als bovenstaande van toepassing is op u. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er is een zeldzame kans dat u een anafylactische reactie krijgt op NovoEight. Dit is een ernstige, plotseling optredende allergische reactie. De vroege verschijnselen van allergische reacties zijn

huiduitslag, netelroos (galbulten), jeukende huiduitslag met verdikking van de huid (kwaddels), jeuk over het gehele lichaam, gezwollen lippen en tong, moeite met ademen, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, gevoel van zich niet goed voelen en duizeligheid.

Als u een van deze verschijnselen krijgt, stop onmiddellijk met de toediening en raadpleeg uw arts.

Praat met uw arts als u denkt dat uw bloeding niet voldoende wordt gestopt met de dosis die u krijgt omdat hier verschillende redenen voor kunnen zijn. Sommige mensen die dit geneesmiddel gebruiken, kunnen antilichamen tegen factor VIII ontwikkelen. Deze worden ook wel factor VIII-remmers genoemd. Factor VIII-remmers maken NovoEight minder werkzaam in het voorkomen of stoppen van bloedingen. Als dit gebeurt, heeft u misschien een hogere dosis NovoEight of een ander geneesmiddel nodig om uw bloedingen te stoppen. Verhoog de totale dosis NovoEight die u gebruikt om uw bloedingen te stoppen niet zonder uw arts te raadplegen. U moet het uw arts vertellen als u eerder met factor VIII-geneesmiddelen bent behandeld, vooral als u ooit eerder remmers heeft ontwikkeld, omdat er een grotere kans is dat dit opnieuw gebeurt.

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met NovoEight, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NovoEight nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

NovoEight heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

NovoEight bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 30,5 mg natrium (voornaamste bestanddeel van keuken-/tafelzout) per bereide injectieflacon. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale natriumname voor volwassenen via het voedsel.

Praat met uw arts als u een natriumbeperkt dieet heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Behandeling met NovoEight zal worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met hemofilie A. Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal uw dosis voor u berekenen. Deze is afhankelijk van uw gewicht en de reden waarvoor het geneesmiddel wordt gebruikt.

Voorkómen van bloedingen

De gebruikelijke dosis NovoEight is 20 tot 50 internationale eenheden (IE) per kg lichaamsgewicht. De injectie wordt elke 2 tot 3 dagen gegeven. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen hogere doses nodig zijn of moet de injectie vaker worden toegediend.

Behandeling van bloedingen

De dosis NovoEight wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de gewenste hoeveelheid factor VIII in het bloed. De gewenste hoeveelheid factor VIII in het bloed is afhankelijk van de ernst en de plaats van de bloeding.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

NovoEight kan worden gebruikt bij kinderen van alle leeftijden. Bij kinderen (jonger dan 12 jaar) kunnen hogere doses of vaker injecties nodig zijn. Jongeren (boven de 12 jaar) kunnen dezelfde dosis gebruiken als volwassenen.

Hoe wordt dit middel gebruikt?

NovoEight wordt ingespoten in een ader. Zie 'Gebruiksaanwijzing van NovoEight' voor meer informatie.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer NovoEight heeft gebruikt dan zou moeten, vertel dit dan uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

U moet uw arts raadplegen als u een dosis heeft overgeslagen en u niet weet hoe u dit moet inhalen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van NovoEight bent u misschien niet meer beschermd tegen bloedingen of een optredende bloeding stopt mogelijk niet. Stop niet met het gebruik van NovoEight zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als zich ernstige, plotseling optredende allergische reacties (anafylactische reacties) voordoen (komen zeer zelden voor), moet u de toediening onmiddellijk stoppen. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u een van de volgende vroege verschijnselen krijgt:

- moeite met ademen, kortademigheid, piepende ademhaling
- gevoel van beklemming op de borst
- gezwollen lippen en tong
- huiduitslag, netelroos (galbulten), jeukende huiduitslag met verdikking van de huid (kwaddels) of jeuk over het gehele lichaam
- duizeligheid of bewusteloosheid
- lage bloeddruk (bleke en koude huid en een snelle hartslag)

Ernstige verschijnselen, waaronder moeite met slikken of ademen en een rood of gezwollen gezicht of rode of gezwollen handen, hebben direct medische behandeling nodig.

Als u een ernstige allergische reactie heeft gehad, verandert uw arts mogelijk uw geneesmiddel.

Bij kinderen die niet eerder behandeld zijn met factor VIII-geneesmiddelen kunnen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 patiënten) remmende antistoffen vormen (zie rubriek 2); echter bij patiënten die eerdere behandelingen hebben gehad met factor VIII (meer dan 150 behandelingen) komt dit soms voor (bij minder dan 1 op 100 patiënten). Als dit optreedt bij u of uw kind is het mogelijk dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en kan u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- uitslagen van bloedonderzoek die wijzen op veranderingen in de werking van de lever
- reacties (roodheid en jeuk) rondom de plaats waar u het geneesmiddel heeft ingespoten.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met factor VIII-geneesmiddelen

- blozen van de huid
- aderontsteking
- bloeding in gewrichtsruimtes
- bloeding in spierweefsel
- hoesten
- roodheid rond de plaats waar u de katheter geplaatst heeft
- braken.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- moeheid
- hoofdpijn
- duizeligheid
- moeite met slapen (slapeloosheid)
- snelle hartslag
- verhoogde bloeddruk
- huiduitslag
- koorts
- het warm hebben
- spierstijfheid
- pijn in spieren
- pijn in benen en armen
- gezwollen benen en voeten
- gewrichtsaandoening
- blauwe plekken
- hartaanval.

Bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen die bij kinderen en jongeren zijn waargenomen, zijn dezelfde als bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de injectieflacon en de voorgevulde spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voordat het NovoEight poeder wordt gemengd kan het worden bewaard bij:

- kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden **of**
- boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C) gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden.

Wanneer het geneesmiddel eenmaal uit de koelkast is gehaald, mag het niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast.

Noteer het begin van de bewaarperiode en de bewaartemperatuur op de doos.

Zodra u NovoEight heeft gemengd, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Als u de gemengde NovoEight-oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken, moet het worden gebruikt binnen:

- 24 uur indien bewaard bij $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$
- 4 uur indien bewaard bij $\leq 30^{\circ}\text{C}$, voor geneesmiddel dat bewaard is geweest gedurende een enkele periode van maximaal 9 maanden bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- 4 uur indien bewaard tot maximaal 40°C , voor geneesmiddel dat bewaard is geweest gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden boven kamertemperatuur (30°C tot maximaal 40°C)

Bewaar het gemengde geneesmiddel in de injectieflacon. Als het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt is het mogelijk niet meer steriel en kan het infecties veroorzaken. Bewaar de oplossing niet zonder advies van uw arts.

Het poeder in de injectieflacon is wit of lichtgeel. Gebruik het poeder niet als de kleur is veranderd.

De gemengde oplossing is helder of licht opaalachtig (melkblauw) van kleur. Gebruik dit geneesmiddel niet als het troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is turoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)). Elke injectieflacon NovoEight bevat nominaal 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 of 3.000 IE turoctocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, sucrose, polysorbaat 80, natriumchloride, L-methionine, calciumchloridedihydraat, natriumhydroxide en zoutzuur.
- De stoffen in het oplosmiddel zijn natriumchloride en water voor injecties.

Na mengen met het meegeleverde oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie) bevat de klaargemaakte oplossing voor injectie respectievelijk 62,5, 125, 250, 375, 500 of 750 IE turoctocog alfa per ml (gebaseerd op de turoctocog alfa-sterkte, namelijk 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 of 3.000 IE).

Hoe ziet NovoEight eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NovoEight is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke verpakking NovoEight bevat een injectieflacon met wit of lichtgeel poeder, een voorgevulde spuit van 4 ml met een heldere, kleurloze oplossing, een zuigerstang en een injectieflaconadapter.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé

DK-2880 Bagsværd
Denemarken

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing van NovoEight

LEES DEZE AANWIJZINGEN GOED VOORDAT U NOVOEIGHT GEBRUIKT.

NovoEight wordt geleverd als een poeder. Voor injectie (toediening) moet het worden gemengd met het oplosmiddel dat wordt geleverd in de spuit. Het oplosmiddel is een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. De gemengde NovoEight moet in uw ader worden ingespoten (intraveneuze injectie). De materialen in deze verpakking zijn ontwikkeld om NovoEight te mengen en in te spuiten.

U heeft ook een infusieset (slang en vlindernaald), steriele alcoholdoekjes, gaasjes en pleisters nodig. Deze materialen zijn niet bijgesloten in de NovoEight-verpakking.

Gebruik het materiaal niet zonder duidelijke uitleg van uw arts of verpleegkundige.

Was altijd uw handen en verzeker u ervan dat de ruimte om u heen schoon is.

Wanneer u geneesmiddel klaarmaakt en dit rechtstreeks in een ader spuit, is het belangrijk om een **schone en ziektekienvrije (aseptische) werkwijze toe te passen**. Een onjuiste werkwijze kan ziektekiemen inbrengen die het bloed kunnen infecteren.

Open de materialen pas als u klaar bent om deze te gebruiken.

Gebruik de materialen niet als deze gevallen of beschadigd zijn. Gebruik dan een nieuwe verpakking.

Gebruik de materialen niet na de uiterste houdbaarheidsdatum. Gebruik dan een nieuwe verpakking. De uiterste houdbaarheidsdatum is gedrukt na “EXP” op de doos, injectieflacon, injectieflaconadapter en de voorgevulde spuit.

Gebruik de materialen niet als u denkt dat deze besmet zijn. Gebruik dan een nieuwe verpakking.

Gooi de materialen niet weg totdat u de gemengde oplossing heeft ingespoten.

De materialen zijn voor eenmalig gebruik.

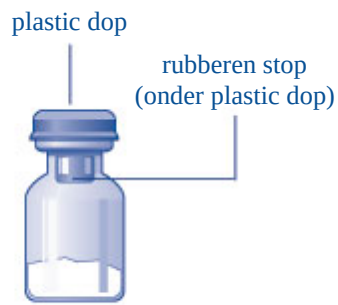
Inhoud

De verpakking bevat:

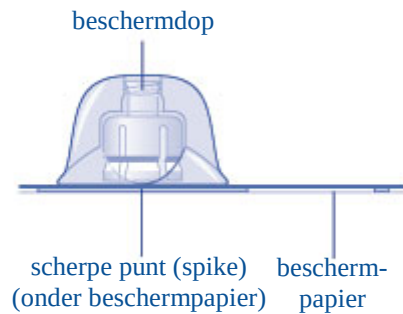
- 1 injectieflacon met NovoEight-poeder
- 1 injectieflaconadapter
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
- 1 zuigerstang (deze bevindt zich onder de spuit)

Overzicht

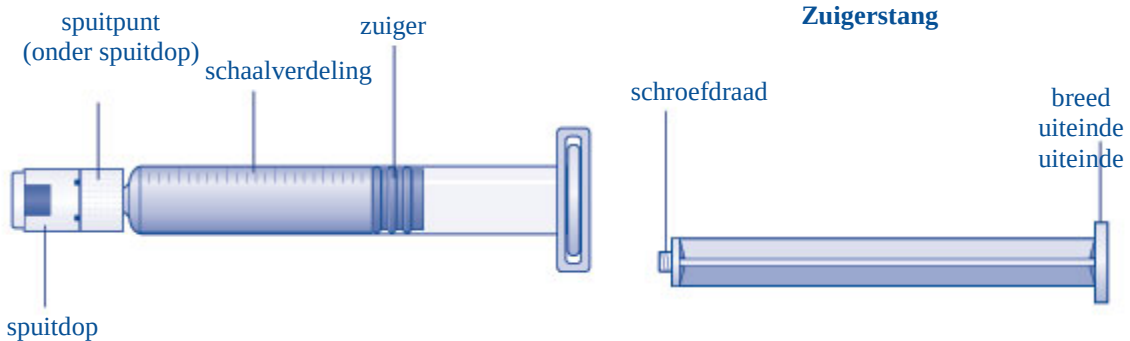
Injectieflacon met NovoEight poeder



Injectieflaconadapter

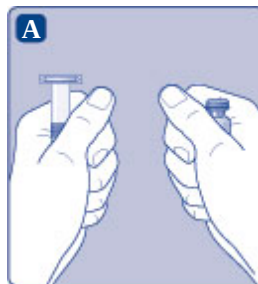


Vorgevulde spuit met oplosmiddel

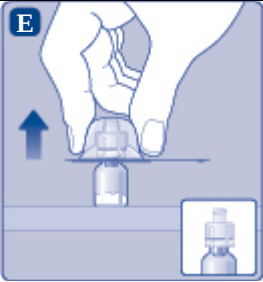
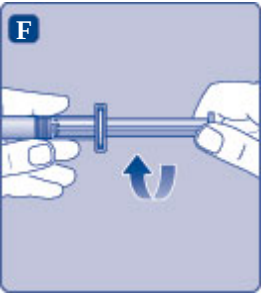


1. Klaarmaken van de injectieflacon en de spuit

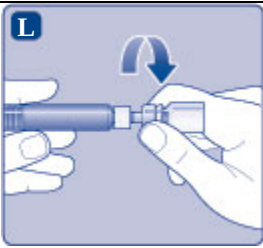
- **Pak het aantal NovoEight verpakkingen dat nodig is.**
- **Controleer de houdbaarheidsdatum.**
- **Controleer de naam, sterkte en kleur van de verpakking** en verzeker u ervan dat de verpakking het juiste geneesmiddel bevat.
- **Was uw handen** en laat ze goed drogen aan de lucht of gebruik een schone handdoek.
- Haal de injectieflacon, de injectieflaconadapter en de vorgevulde spuit uit de doos. **Laat de zuigerstang onaangeraakt in de doos.**
- **Laat de injectieflacon en de vorgevulde spuit op kamertemperatuur komen.** U kunt



dit doen door deze in uw handen te houden tot ze zo warm aanvoelen als uw handen. • Gebruik geen andere manier om de injectieflacon en de voorgevulde spuit op te warmen.	
• Verwijder de plastic dop van de injectieflacon. Als de plastic dop los zit of ontbreekt, gebruik de injectieflacon dan niet. • Reinig de rubberen stop met een steriel alcoholdoekje en laat deze voor gebruik enkele seconden drogen om er zeker van te zijn dat deze zo ziektekienvrij mogelijk is. • Raak de rubberen stop niet aan met uw vingers omdat dit ziektekiemen kan overdragen.	
2. Bevestig de injectieflaconadapter • Verwijder het bescherm papier van de injectieflaconadapter. Gebruik de injectieflaconadapter niet als het bescherm papier niet helemaal dichtgeplakt is of als het gescheurd is. Haal de injectieflaconadapter niet uit de bescherm dop met uw vingers. Als u de scherpe punt op de injectieflaconadapter aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.	
• Plaats de injectieflacon op een vlakke en stevige ondergrond. • Draai de bescherm dop om en druk de injectieflaconadapter op de injectieflacon. Haal de injectieflaconadapter niet meer van de injectieflacon zodra deze bevestigd is.	

• Knijp zachtjes in de beschermdop met uw duim en wijsvinger zoals op de tekening weergegeven is. Verwijder de beschermdop van de injectieflaconadapter. Haal de injectieflaconadapter niet van de injectieflacon wanneer u de beschermdop verwijderd.	
3. Bevestig de zuigerstang en de spuit • Pak de zuigerstang bij het brede uiteinde vast en neem deze uit de doos. Raak de zijkanten en de schroefdraad van de zuigerstang niet aan. Als u de zijkanten of de schroefdraad aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen. • Bevestig onmiddellijk de zuigerstang in de spuit door deze met de klok mee in de zuiger in de voorgevulde spuit te draaien totdat u weerstand voelt.	
• Verwijder de dop van de voorgevulde spuit door deze naar beneden te buigen totdat deze afbreekt bij de perforatierand. • Raak de punt van de spuit onder de spuitdop niet aan. Als u de punt van de spuit aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen. Als de dop van de spuit loszit of ontbreekt, gebruik de voorgevulde spuit dan niet.	
• Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflaconadapter totdat u weerstand voelt.	

4. Meng het poeder met het oplosmiddel • Houd de voorgevulde spuit een beetje schuin, met de injectieflacon naar beneden gericht. • Druk de zuigerstang in om al het oplosmiddel in de injectieflacon te spuiten.	I 
• Houd de zuigerstang ingedrukt en draai de injectieflacon rustig rond tot alle poeder is opgelost. Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimvorming veroorzaakt. • Controleer de gemengde oplossing. Deze moet kleurloos tot licht opaalachtig (licht ondoorzichtig) zijn. Als u zichtbare deeltjes of verkleuring ziet mag u de oplossing niet gebruiken. Gebruik dan een nieuwe verpakking.	J 
Het wordt aangeraden om NovoEight onmiddellijk te gebruiken nadat het gemengd is. Dit is omdat als het bewaard blijft, het geneesmiddel misschien niet meer steriel is en infecties kan veroorzaken. Als u de gemengde NovoEight-oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken, moet deze binnen 4 uur worden gebruikt wanneer deze bewaard is geweest bij kamertemperatuur of bij maximaal 40°C en binnen 24 uur wanneer het bewaard is geweest bij 2°C – 8°C. Bewaar het gemengde geneesmiddel in de injectieflacon. De gemengde NovoEight-oplossing niet in de vriezer en niet in de spuiten bewaren. Bewaar de oplossing niet zonder advies van uw arts. Bewaar gemengd NovoEight niet in direct licht. i Als u een hogere dosis nodig heeft dan in 1 injectieflacon zit, herhaal dan stappen A tot en met J met extra injectieflacons, injectieflaconadapters en voorgevulde spuiten totdat u de benodigde dosis heeft.	
• Houd de zuigerstang volledig ingedrukt. • Draai de spuit met de injectieflacon erop ondersteboven. • Druk niet meer op de zuigerstang en laat deze vanzelf langzaam terugglijden terwijl de spuit zich vult met de gemengde oplossing. • Trek de zuigerstang een beetje naar beneden om de gemengde oplossing	K 

in de spuit te zuigen. • Als u maar een deel van de volledige injectieflacon nodig heeft, gebruik dan de schaalverdeling op de spuit om te zien hoeveel van de gemengde oplossing u uit de injectieflacon opzuigt, zoals verteld door uw arts of verpleegkundige. Als er op enig moment te veel lucht in de spuit zit, spuit de lucht dan terug in de injectieflacon. • Tik zachtjes op de spuit, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, zodat eventuele luchtballen naar boven gaan. • Duw de zuigerstang langzaam in totdat alle luchtballen verdwenen zijn.	
• Schroef de injectieflaconadapter met de injectieflacon los. • Raak de spuitpunt niet aan. Als u de spuitpunt aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.	
5. Inspuiten van de gemengde oplossing NovoEight is nu klaar om in uw ader te worden ingespoten. • Spuit de gemengde oplossing in zoals verteld door uw arts of verpleegkundige. • Spuit langzaam in, gedurende 2 tot 5 minuten. • Meng NovoEight niet met andere intraveneuze infusies of geneesmiddelen. Het injecteren van NovoEight via naaldloze verbindingstukken voor intraveneuze (IV) katheters Waarschuwing: De voorgevulde injectiespuit is gemaakt van glas en is ontworpen om te passen op standaard luer-lock aansluitingen. Sommige naaldloze verbindingstukken met een inwendige scherpe punt (spike) passen niet op de voorgevulde injectiespuit. Hierdoor kan toediening van het geneesmiddel verhinderd worden en/of kan het naaldloze verbindingstuk beschadigd raken. De oplossing injecteren via een centraal veneuze toegangspoort (CVAD) zoals een centraal veneuze katheter of een subcutane poort: • Pas een schone en ziektekiemvrije (aseptische) werkwijze toe. Volg de instructies voor correct gebruik van uw verbindingstuk en CVAD, in overleg met uw arts of verpleegkundige. • Voor het injecteren in een CVAD kan het gebruik van een 10 ml plastic spuit nodig zijn om de gemengde vloeistof op te trekken. Dit moet dan direct na stap J gedaan worden. • Als de CVAD-slang voor of na de NovoEight injectie gespoeld moet worden, gebruik dan een 9 mg/ml natriumchloride-oplossing voor injectie.	
Weggoien	

- **Gooi, na toediening**, alle ongebruikte NovoEight-oplossing, de spuit met de infusieset, de injectieflacon met de injectieflaconadapter en andere afvalmaterialen **op een veilige manier weg** zoals verteld door uw apotheker.

Gooi het niet weg met het huishoudelijk afval.



Haal het materiaal niet uit elkaar voordat u het weggooit.

Gebruik het materiaal niet opnieuw.