

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Aktivität (I.E.) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) beschriebenen chromogenen Tests bestimmt.

Die spezifische Aktivität von NovoEight® beträgt etwa 8.300 I.E./mg Protein.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes oder leicht gelbes Pulver oder krümelige Masse.

Klare und farblose Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Behandlungsüberwachung

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

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

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

Dosierung

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

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

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

Bedarfsbehandlung

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

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

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

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20–40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20–50 I.E. Faktor VIII

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

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

pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. Bei Erwachsenen und Jugendlichen (> 12 Jahre) kann ein weniger häufiges Dosierungsschema (40–60 I.E./kg jeden dritten Tag oder zweimal wöchentlich) angewendet werden. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Chirurgische Eingriffe

Es gibt begrenzte Erfahrungen bezüglich chirurgischer Eingriffe bei pädiatrischen Patienten.

Ältere Menschen

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

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

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

Inhibitoren

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

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

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-bezogene Komplikationen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Hinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich NovoEight®, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand

in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während aller klinischen Studien mit NovoEight® bei vorbehandelten Patienten wurden insgesamt 35 Nebenwirkungen bei 23 von 242 Patienten, denen NovoEight® verabreicht wurde, gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Verabreichung falscher Dosis und erhöhte Leberenzymwerte. Von den 35 Nebenwirkungen

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien

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

a Berechnet auf der Grundlage der Gesamtzahl an einzelnen Patienten in allen klinischen Studien (301), von denen 242 vorbehandelte Patienten (PTPs) und 60 zuvor unbehandelte Patienten (PUPs) waren.
 b Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten.
 c Reaktionen an der Injektionsstelle schließen Hautrötung an der Injektionsstelle, Flüssigkeitsaustritt aus einem Gefäß an der Injektionsstelle und Juckreiz an der Injektionsstelle ein.
 d Erhöhte Leberenzymwerte schließen Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase und Bilirubin ein.

wurden 2 bei 1 von 31 Patienten unter 6 Jahren, keine bei Patienten im Alter von 6 bis ≤ 12 Jahren, 1 Ereignis bei 1 von 24 Patienten (12 bis < 18 Jahre) und 32 bei 21 von 155 Erwachsenen (≥ 18 Jahre) gemeldet.

Kinder und Jugendliche

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

NovoEight® enthält Turoctocog alfa, einen humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), mit einer verkürzten B-Domäne. Dieses Glykoprotein hat nach Aktivierung die gleiche Struktur wie der aktivierte menschliche Faktor VIII und posttranslationale Modifikationen, die dem aus dem Plasma stammenden Molekül ähnlich sind. Es wurde festgestellt, dass die an Tyr1680 (native Volllänge) vorhandene Tyrosin-Sulfatierungsstelle, die wichtig für die Bindung des von-Willebrand-Faktors ist, im Turoctocog alfa Molekül vollständig sulfatiert wird. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten. Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine angeborene, geschlechtsgebundene Störung der Blutgerinnung, die durch erniedrigte Faktor VIII:C-Plasmaspiegel bedingt wird, und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch Verletzung oder Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

Zur Beachtung: Die jährliche Blutungsrate (annualised bleeding rate, ABR) ist nicht ver-

gleichbar zwischen verschiedenen Faktor-konzentraten und verschiedenen klinischen Studien.

Klinische Wirksamkeit

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

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

Siehe Tabelle 3 unten

Vor der Zulassung erhaltene klinische Daten wurden durch eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung bestätigt, welche durchgeführt wurde, um eine zusätzliche Dokumentation der Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit von NovoEight® während der routinemäßigen klinischen Anwendung zur Verfügung zu stellen. Insgesamt 68 vorbehandelte Patienten (> 150 Expositionstage), von denen 14 Patienten < 12 Jahre und 54 Patienten ≥ 12 Jahre alt waren, erhielten entweder eine Bedarfsbehandlung (N = 5) oder eine prophylaktische Behandlung (N = 63) über insgesamt 87,8 Patientenjahre und 8967 Expositionstage.

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

	Jüngere Kinder (0 – < 6 Jahre) PUP	Jüngere Kinder (0 – < 6 Jahre) PTP	Ältere Kinder (6 – < 12 Jahre) PTP	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) PTP	Erwachsene (≥ 18 Jahre) PTP	Gesamtzahl
Anzahl der Patienten	60	31	32	24	151	298
Zur Prophylaxe angewendete Dosis pro Patient (I.E./kg KG) Mittelwert (SD) 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
Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG) Mittelwert (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
Erfolgsrate* ^a %	87,0 %	92,2 %	88,4 %	85,1 %	89,6 %	88,9 %

KG: Körpergewicht, SD: Standardabweichung

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

Chirurgische Eingriffe

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle pharmakokinetischen (PK) Studien mit NovoEight® wurden nach i. v. Verabreichung von 50 I.E./kg NovoEight® bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII ≤ 1%) durchgeführt. Die Untersuchung von Plasmaproben wurde unter Verwendung sowohl des Einstufen-Gerinnungs-Tests als auch des chromogenen Tests durchgeführt. Die Messbarkeit von NovoEight® mit FVIII:C-Tests wurde bewertet und mit einem bereits auf dem Markt befindlichen rekombinanten Volllängen-FVIII-Produkt verglichen. Die Studie zeigte, dass beide Produkte zu vergleichbaren und konsistenten Ergebnissen führten und dass NovoEight® ohne einen separaten NovoEight® Standard verlässlich im Plasma gemessen werden kann.

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

Siehe Tabellen 4 und 5 rechts

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

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

Siehe Tabellen 6 und 7 auf Seite 6

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

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

Lösungsmittel:

- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

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

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann das Produkt gelagert werden:

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

oder

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

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

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

Nach Rekonstitution:

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

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

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

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

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

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

^b Basiert auf lediglich 6 Patienten.

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

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

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

sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

- 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und einem Gummistopfen aus Chlorobutyl

- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- 1 Fertigspritze mit 4 ml Lösungsmittel und Rücklaufsperr (Polypropylen), einem Gummikolben (Bromobutyl) und einer Spritzenkappe mit einem Stopfen (Bromobutyl)
- 1 Kolbenstange (Polypropylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

Siehe Rekonstitution auf Seite 7

Es wird empfohlen, NovoEight® sofort nach Rekonstitution anzuwenden. Aufbewah-

rungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Siehe Verabreichung der rekonstituierten Lösung auf Seite 9

Entsorgung

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

Entsorgen Sie diese nicht mit dem normalen Haushaltsabfall.

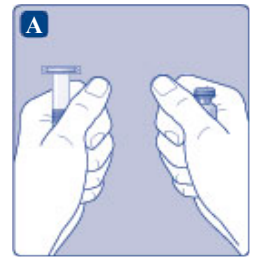
7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Rekonstitution

A)

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



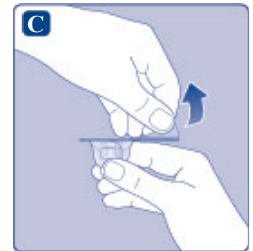
B)

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



C)

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



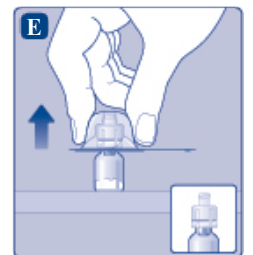
D)

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



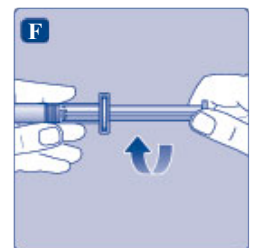
E)

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



F)

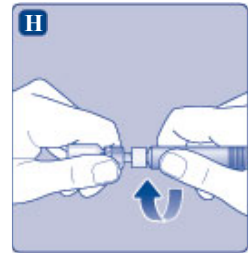
Greifen Sie die Kolbenstange am breiten Ende und verbinden Sie diese sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.



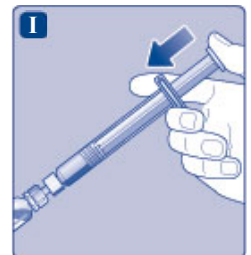
G)
Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht. Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe.



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



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



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



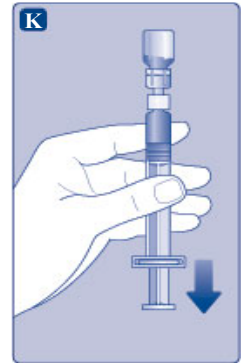
Verabreichung der rekonstituierten Lösung

K)

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

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

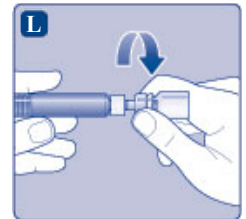
Tippen Sie leicht an die Spritze, während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen. Drücken Sie langsam die Kolbenstange, bis alle Luftblasen verschwunden sind.



L)

Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.

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

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

NovoEight® 250 I.E.

EU/1/13/888/001

NovoEight® 500 I.E.

EU/1/13/888/002

NovoEight® 1000 I.E.

EU/1/13/888/003

NovoEight® 1500 I.E.

EU/1/13/888/004

NovoEight® 2000 I.E.

EU/1/13/888/005

NovoEight® 3000 I.E.

EU/1/13/888/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der

Zulassung: 30. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

10/2020

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt