ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoEight 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoEight 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoEight 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoEight 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoEight 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoEight 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoEight 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Po rekonstytucji produkt NovoEight zawiera około 62,5 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

NovoEight 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Po rekonstytucji produkt NovoEight zawiera około 125 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

NovoEight 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Po rekonstytucji produkt NovoEight zawiera około 250 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

NovoEight 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 1500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Po rekonstytucji produkt NovoEight zawiera około 375 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

NovoEight 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 2000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Po rekonstytucji produkt NovoEight zawiera około 500 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

NovoEight 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Po rekonstytucji produkt NovoEight zawiera około 750 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa.

Aktywność (j.m.) jest oznaczana metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską (Ph. Eur). Swoista aktywność produktu NovoEight wynosi około 8300 j.m./mg białka.

Turoktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zawierającym 1445 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej 166 kDa. Jest otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. CHO) i przygotowywany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórek, oczyszczania czy tworzenia produktu końcowego.

Turoktokog alfa jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B (która składa się z 21 aminokwasów domeny B naturalnego czynnika VIII), bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka z produktem leczniczym po rekonstytucji zawiera 30,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub lekko żółty proszek, lub sypka masa.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Produkt NovoEight może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Monitorowanie leczenia
W trakcie leczenia zalecane jest oznaczanie aktywności czynnika VIII w celu określenia właściwej dawki i częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów w związku z różnymi okresami półtrwania produktu leczniczego i różnym stopniem odzysku przyrostowego. Dawka ustalona w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą i nadwagą.W badaniu farmakokinetycznym po podaniu pojedynczej dawki u pacjentów dorosłych, maksymalna ekspozycja (C_{max}) i całkowita ekspozycja (AUC) zwiększały się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI), co wskazuje, że może być konieczne dostosowywanie dawki. Zwiększenie dawki może być konieczne u pacjentów z niedowagą (BMI <18,5 kg/m^2), a zmniejszenie dawki - u pacjentów otyłych (BMI ≥30 kg/m^2), ale nie ma wystarczających danych, aby wydać określone zalecenia, patrz punkt 5.2.

Szczególnie w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą odpowiednich testów (oznaczanie aktywności czynnika VIII w osoczu).

W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* na bazie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) do oznaczania aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, na wyniki aktywności czynnika VIII może w dużym stopniu wpływać zarówno rodzaj odczynnika aPTT, jak i stosowany w teście wzorzec odniesienia. Mogą również wystąpić znaczące

rozbieżności między wynikami uzyskanymi w jednostopniowym teście krzepnięcia opartym na aPTT a metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Ma to znaczenie szczególnie w przypadku zmiany laboratorium i (lub) stosowanego w teście odczynnika.

Dawkowanie
Dawka produktu i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla preparatów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest w postaci procentowej (w odniesieniu do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne
Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności czynnika VIII (%) (j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl).

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosowywać indywidualnie biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną leczenia.

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie. Poniższa tabela zawiera informacje, które mogą być przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Tabela 1 Wskazówki dotyczące ustalania dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym

Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagana aktywność czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/Czas trwania leczenia (dni)
Krwawienie		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20–40	Powtarzać co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dzień do momentu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30–60	Powtarzać wlew co 12–24 godziny przez 3–4 dni lub dłużej, do momentu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwawienia zagrażające życiu	60–100	Powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		

Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagana aktywność czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/Czas trwania leczenia (dni)
Małe zabiegi chirurgiczne, włączając ekstrakcję zęba	30–60	Co 24 godziny przez co najmniej 1 dzień, do momentu zagojenia rany.
Duże zabiegi chirurgiczne	80–100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać wlew co 8–24 godzin, do momentu uzyskania odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach od 30% do 60% (j.m./dl).

Profilaktyka
W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu wynoszą 20–40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. U dorosłych i młodzieży (> 12 lat) produkt można podawać rzadziej (40-60 j.m./kg co trzeci dzień lub dwa razy w tygodniu). W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Zabiegi chirurgiczne
Doświadczenie w stosowaniu podczas zabiegów chirurgicznych u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież
W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku poniżej 12 lat zaleca się dawki 25–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 25–60 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży po ukończeniu 12 lat są takie same jak dla dorosłych.

Sposób podawania
Podanie dożylne.

Zalecana szybkość wlewu dożylnego produktu NovoEight wynosi 1–2 ml/min. Szybkość wlewu powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona reakcja alergiczna na białka chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu zapewnienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie

zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości
Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt NovoEight. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika, które u nielicznych pacjentów mogą powodować reakcje alergiczne.
W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Wytworzenie inhibitora
Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest tworzenie się przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitorami, oznaczanymi ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Bethesda, są zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko domenom decydującym o aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest największe w trakcie pierwszych 50 dni ekspozycji. Ryzyko to utrzymuje się przez całe życie, jednak występuje niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora zależy od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory w wysokim mianie.
Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni preparatami czynnika krzepnięcia VIII powinni być dokładnie monitorowani, przez odpowiednią obserwację kliniczną i badania laboratoryjne z uwagi na możliwość pojawiania się inhibitorów. W przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub nieuzyskania zatrzymania krwawienia po podaniu odpowiedniej dawki należy wykonać badania na obecność inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora leczenie czynnikiem VIII może nie być skuteczne i należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Takimi pacjentami powinien zajmować się lekarz z doświadczeniem w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe
U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać to ryzyko.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym
Jeżeli wymagany jest centralny cewnik żylny (CVAD), należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu założenia cewnika.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu NovoEight zapisywać nazwę i numer serii produktu, aby w razie potrzeby móc ustalić serię produktu leczniczego stosowanego u danego pacjenta.

Dzieci i młodzież
Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Każda fiolka z produktem leczniczym po rekonstytucji zawiera 30,5 mg sodu, co stanowi równowartość 1,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia dla osoby dorosłej, wynoszącego 2 g sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłoszono żadnych interakcji między produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) a innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu produktu NovoEight na reprodukcję. Brak danych dotyczących stosowania czynnika VIII u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią w związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet. Z tego względu czynnik VIII może być stosowany u kobiet w ciąży i w okresie laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt NovoEight nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W rzadkich przypadkach obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podawania wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój ruchowy, częstoskurcz serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W niektórych przypadkach może dojść do wystąpienia ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Bardzo rzadko obserwowano pojawianie się przeciwciał skierowanych przeciwko białku chomika powodujących reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym NovoEight. Stan ten objawia się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna na podanie leku. W takich przypadkach zaleca się konsultację w specjalistycznym ośrodku leczenia hemofilii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Przedstawiona poniżej tabela została opracowana zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA (Klasyfikacja układów i narządów i preferowany termin).

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥1/10 000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W obrębie każdej grupy działania niepożądane uporządkowane są według zmniejszającej się ciężkości zdarzeń.

Tabela 2 Częstość działań niepożądanych produktu leczniczego w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość[a] u PUL	Częstość[a] u PUN	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często[b]	Bardzo często[b]	Inhibicja czynnika VIII
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często		Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często		Ból głowy, zawroty głowy, uczucie pieczenia
Zaburzenia serca	Niezbyt często		Tachykardia zatokowa, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często		Nadciśnienie, obrzęk limfatyczny, przekrwienie
		Często	Zaczerwienienie, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych
Zaburzenia skóry i tkanki		Często	Wysypka, rumień

podskórnej	Niezbyt często		Wysypka, rogowacenie liszajowate, uczucie pieczenia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często		Sztywność w układzie ruchu, artropatia, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy
		Często	Krwawienie do stawów, krwawienie do mięśni
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Często	Kaszel
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[c]
		Często	Gorączka, rumień w miejscu założenia cewnika
	Niezbyt często		Zmęczenie, uczucie gorąca, obrzęki obwodowe, gorączka
Badania diagnostyczne	Często		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[d]
		Często	Wytworzenie przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII
	Niezbyt często		Zwiększenie częstości rytmu serca
Zaburzenia żołądka i jelit		Często	Wymioty
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często		Podanie nieprawidłowej dawki
		Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często		Stłuczenie
Kwestie dotyczące produktu		Często	Zakrzep w cewniku

a Obliczona na podstawie łącznej liczby pacjentów biorących udział we wszystkich badaniach klinicznych (301), z których 242 byli to pacjenci uprzednio leczeni (PUL) a 60 byli to pacjenci uprzednio nieleczeni (PUN).

b Częstość w oparciu o badania wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A.

c Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia i świąd w miejscu wstrzyknięcia.

d Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylo-transferazy i zwiększenie stężenia bilirubiny.

Opis wybranych działań niepożądanych

W trakcie wszystkich badań klinicznych dotyczących produktu NovoEight u wcześniej leczonych pacjentów, zgłoszono ogółem 35 działań niepożądanych u 23 z 242 pacjentów, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy. Najczęstszymi z nich były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, podanie nieprawidłowej dawki i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Z 35 działań niepożądanych 2 zostały odnotowane u 1 z 31 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, żadnego nie odnotowano u pacjentów w wieku od 6 do ≤12 lat, 1 działanie niepożądane odnotowano u 1 z 24 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat i 32 zostały odnotowane u 21 ze 155 dorosłych (w wieku ≥18 lat).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem 63 wcześniej leczonych dzieci w wieku od 0 do 12 lat i 24 pacjentów w wieku od 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A nie obserwowano różnicy pomiędzy grupą dzieci i młodzieży a dorosłymi pod względem profilu bezpieczeństwa produktu NovoEight.

W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów w wieku od 0 do 6 lat, zgłoszono w sumie 46 działań niepożądanych u 33 z 60 pacjentów, którzy otrzymali produkt NovoEight. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było wytworzenie inhibitorów czynnika VIII, patrz punkt 4.4. U 92,3% ogółu pacjentów i u 93,8% pacjentów, u których potwierdzono wytworzenie inhibitorów w wysokim mianie, stwierdzono duże ryzyko mutacji genetycznych. Żadne inne czynniki nie były znacząco powiązane z wytworzeniem inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania
NovoEight zawiera turoktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), ze skróconą domeną B. Ta glikoproteina ma budowę taką samą jak ludzki czynnik VIII po aktywacji, a jej modyfikacje potranslacyjne są podobne do występujących w cząsteczce osoczopochodnej. Stwierdzono, że w cząsteczce turoktokogu alfa występuje całkowite przyłączenie grup siarczanowych do reszty tyrozynowej obecnej w Tyr1680 (naturalna pełnołańcuchowa), która ma istotne znaczenie dla wiązania czynnika von Willebranda. Po podaniu leku choremu na hemofilię, czynnik VIII wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda krążącym we krwi pacjenta. Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) pełniących różne funkcje fizjologiczne. Aktywowany czynnik VIII pełni rolę kofaktora aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżona aktywność czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą pojawiać się samoistnie lub w wyniku urazów po wypadkach lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień.

Należy zauważyć, że wartość rocznego wskaźnika krwawień (ABR) nie może być porównywana między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Skuteczność kliniczna
Przeprowadzono cztery wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby, niekontrolowane badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu NovoEight w profilaktyce i leczeniu krwawień oraz krwawień podczas zabiegów chirurgicznych u pacjentów

z ciężką postacią hemofilii A (aktywność FVIII ≤ 1%). Trzy spośrod tych badań przeprowadzono u leczonych wcześniej pacjentów a czwarte u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach wzięło udział 298 pacjentów, którym podawano NovoEight; 175 pacjentów dorosłych lub młodzieży w wieku powyżej 12 lat z hemofilią A bez inhibitora (≥150 dni ekspozycji), 63 wcześniej leczonych dzieci w wieku poniżej 12 lat, również z hemofilią A bez inhibitora (≥50 dni ekspozycji) i 60 wcześniej nieleczonych dzieci w wieku poniżej 6 lat.
Łącznie 188 z 238 leczonych wcześniej pacjentów wzięło również udział w badaniu kontynuacyjnym poświęconym ocenie bezpieczeństwa stosowania. Wykazano, że leczenie produktem NovoEight jest bezpieczne i wywiera zamierzone działanie lecznicze i profilaktyczne.
Z liczby 3293 zgłoszonych krwawień, które obserwowano u 298 pacjentów, 2902 (88,1%) krwawień ustąpiło po 1–2 wlewach dożylnych produktu NovoEight.

Tabela 3 Stosowanie NovoEight i skuteczność hemostatyczna u uprzednio nieleczonych pacjentów (PUN) i u uprzednio leczonych pacjentów (PUL)

	Młodsze dzieci (0 − <6 lat) PUN	Młodsze dzieci (0 − <6 lat) PUL	Starsze dzieci (6 − <12 lat) PUL	Młodzież (12 − <18 lat) PUL	Dorośli (≥18 lat) PUL	Ogółem
Liczba pacjentów	60	31	32	24	151	298
Dawka stosowana profilaktycznie na pacjenta (j.m./kg m.c.) Średnia (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
Dawka stosowana w leczeniu krwawienia (j.m./kg m.c.) Średnia (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
Wskaźnik skuteczności[a] %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

m.c.: masa ciała, SD: odchylenie standardowe
[a] Skuteczność definiowana jako „doskonała” lub „dobra” odpowiedź na leczenie.

Dane kliniczne przed wydaniem pozwolenia zostały potwierdzone w nieinterwencyjnym badaniu bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, przeprowadzonym w celu dostarczenia dodatkowej dokumentacji dotyczącej immunogenności oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu NovoEight w rutynowej praktyce klinicznej. Ogółem, 68 leczonych wcześniej pacjentów (>150 dni ekspozycji), z których 14 pacjentów było w wieku poniżej 12 lat, a 54 pacjentów było w wieku 12 lat lub powyżej, otrzymało leczenie doraźne (N = 5) lub profilaktykę (N = 63), co stanowiło łącznie 87,8 pacjento-lat i 8967 dni ekspozycji.

Zabiegi chirurgiczne
Wykonano ogółem 30 zabiegów chirurgicznych u 25 pacjentów – 26 dużych zabiegów i 4 małe. Podczas wszystkich tych operacji hemostaza była skuteczna i nie zgłoszono żadnego przypadku niepowodzenia leczenia.

U pacjentów z hemofilią A, u których rozwinęły się inhibitory czynnika VIII zebrano dane dotyczące protokołu indukcji tolerancji immunologicznej (ITI). Podczas badania klinicznego z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów u 21 pacjentów wprowadzono ITI i u 18 (86%) pacjentów w wyniku zastosowania ITI uzyskano eradykację inhibitora (ujemny wynik testu na obecność

inhibitora).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania dotyczące farmakokinetyki (PK) produktu NovoEight zostały przeprowadzone po dożylnym podaniu 50 j.m./kg NovoEight u wcześniej leczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (FVIII ≤1%). Analizę próbek osocza wykonywano przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia i metodą chromogenną.
Oceniono aktywność NovoEight w teście FVIII:C i porównano wyniki tych oznaczeń z uzyskanymi podczas stosowania dostępnego na rynku produktu, rekombinowanego czynnika VIII zawierającego cząsteczkę o pełnej długości. W badaniu uzyskano porównywalne i spójne wyniki po stosowaniu obu produktów. Stwierdzono, że NovoEight jest oznaczany w osoczu w sposób wiarygodny i nie ma konieczności wprowadzania nowego standardu tylko dla tego produktu.

Parametry farmakokinetyczne produktu NovoEight podanego w pojedynczej dawce wymieniono w tabeli 4 (jednostopniowy test krzepnięcia) i tabeli 5 (metoda chromogenna).

Tabela 4 Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu NovoEight (50 j.m./kg) z podziałem na grupy wiekowe - jednostopniowy test krzepnięcia – wartość średnia (SD: odchylenie standardowe)

Parametr	0 − <6 lat	6 − <12 lat	≥12 lat
	n=14	n=14	n=33
Odzysk przyrostowy (ang. incremental recovery) (j.m./dl)/(j.m./kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((j.m.*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{½}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (j.m./dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Średni czas obecności leku w organizmie (ang. Mean Residence Time, MRT) (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Skróty: AUC = pole powierzchni pod krzywą czasu aktywności czynnika VIII; CL = klirens; $t_{1/2}$ = końcowy okres półtrwania; Vss = objętość dystrybucji w stanie równowagi; C_{max} = maksymalna aktywność czynnika VIII.

Tabela 5 Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu NovoEight (50 j.m./kg) z podziałem na grupy wiekowe - metoda chromogenna – wartość średnia (SD: odchylenie standardowe)

Parametr	0 − <6 years	6 − <12 years	≥12 years
	n=14	n=14	n=33
Odzysk przyrostowy (ang. incremental recovery) (j.m./dl)/(j.m./kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((j.m.*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{½}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6.86)
V_{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (j.m./dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Średni czas obecności leku w organizmie	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

(ang. Mean Residence Time, MRT) (h)			

Skróty: AUC = pole powierzchni pod krzywą czasu aktywności czynnika VIII; CL = klirens; $t_{1/2}$ = końcowy okres półtrwania; Vss = objętość dystrybucji w stanie równowagi; C_{max} = maksymalna aktywność czynnika VIII.

Uzyskano porównywalne parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat i u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat. Obserwowano pewne różnice w parametrach farmakokinetycznych produktu NovoEight pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi pacjentami. Większe wartości CL i krótszy okres półtrwania (t½) obserwowane u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi chorymi na hemofilię A mogą częściowo wynikać ze znanego faktu większej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

U 35 pacjentów z hemofilią (w wieku powyżej 18 lat) i różnych wartościach BMI przeprowadzono badanie farmakokinetyczne, w którym podawano pojedynczą dawkę produktu (50 j.m./kg). Maksymalna ekspozycja (C_{max}) i całkowita ekspozycja (AUC) zwiększały się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI), co wskazuje, że może być konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niedowagą (BMI <18,5 kg/m^2) i u pacjentów otyłych (BMI ≥30 kg/m^2), patrz punkt 4.2.

Tabela 6 Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu NovoEight (50 j.m./kg) z uwzględnieniem BMI[a] - jednostopniowy test krzepnięcia – wartość średnia (SD: odchylenie standardowe)

Parametr farmakokinetyczny	Niedowaga N=5	Prawidłowa masa ciała N=7	Nadwaga N=8	Otyłość I stopnia N=7	Otyłość II/III stopnia N=7
Odzysk przyrostowy (ang. incremental recovery) (j.m./dl)/(j.m./kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3)[b]	2,6 (0,3)
AUC ((j.m.*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)
$t_{½}$ (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} (j.m./dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Średni czas obecności leku w organizmie (ang. Mean Residence Time, MRT) (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

[a] Klasyfikacja BMI: Niedowaga: BMI <18,5 kg/m^2, Prawidłowa masa ciała: BMI 18,5-24,9 kg/m^2, Nadwaga: BMI 25-29,9 kg/m^2, Otyłość I stopnia: BMI 30-34.9 kg/m^2, Otyłość II/III stopnia: BMI ≥35 kg/m^2.
[b] Na podstawie danych tylko 6 pacjentów

Tabela 7 Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu NovoEight (50 j.m./kg) z uwzględnieniem BMI[a] - metoda chromogenna – wartość średnia (SD: odchylenie standardowe)

Parametr farmakokinetyczny	Niedowaga N=5	Prawidłowa masa ciała N=7	Nadwaga N=9	Otyłość I stopnia N=7	Otyłość II/III stopnia N=7
Odzysk przyrostowy (ang. incremental recovery) (j.m./dl)/(j.m./kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)

AUC ((j.m.*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)
$t_{½}$ (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} (j.m./dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Średni czas obecności leku w organizmie (ang. Mean Residence Time, MRT) (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

[a] Klasyfikacja BMI: Niedowaga: BMI <18,5 kg/m^2, Prawidłowa masa ciała: BMI 18,5-24,9 kg/m^2, Nadwaga: BMI 25-29,9 kg/m^2, Otyłość I stopnia: BMI 30-34.9 kg/m^2, Otyłość II/III stopnia: BMI ≥35 kg/m^2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Sodu chlorek
L-histydyna
Sacharoza
Polisorbat 80
L-metionina
Wapnia chlorek dwuwodny
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik:
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki
30 miesięcy, jeśli produkt jest przechowywany w lodówce (2°C – 8°C).

W okresie ważności produkt może być przechowywany:
- w temperaturze pokojowej (≤ 30°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 9 miesięcy **lub**
- powyżej temperatury pokojowej (30°C do 40°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące.

Po wyjęciu produktu z lodówki, nie należy go do niej ponownie wkładać.

Należy wpisać datę rozpoczęcia przechowywania leku oraz temperaturę przechowywania na opakowaniu zewnętrznym produktu.

Po rekonstytucji:
Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu przechowywanego przez:
- 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C;
- 4 godziny w temperaturze 30°C, dla produktu, który był przechowywany jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 9 miesięcy w temperaturze pokojowej (≤ 30°C);
- 4 godziny w temperaturze poniżej 40°C, dla produktu, który był przechowywany jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 3 miesięce powyżej temperatury pokojowej (30°C do 40°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rozpuszczeniu. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik odpowiada za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem. Czas ten nie powinien przekroczyć wartości podanych powyżej, jeżeli roztwór został przygotowany w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niezużyte pozostałości produktu po rekonstytucji, przechowywanego w temperaturze pokojowej (≤ 30°C) lub w temperaturze poniżej 40°C przez dłużej niż 4 godziny należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego w temperaturze pokojowej (≤ 30°C) lub w temperaturze poniżej 40°C oraz warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie NovoEight 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m. i 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera:

- 1 fiolkę szklaną (typu I) z proszkiem, zamkniętą korkiem z chlorobutylu,
- 1 jałowy łącznik fiolki służący do rozpuszczenia produktu,
- 1 ampułkostrzykawkę zawierającą 4 ml rozpuszczalnika, z blokadą cofania tłoka (z polipropylenu), gumowym tłokiem (z bromobutylu) i nasadką zabezpieczającą końcówkę ampułkostrzykawki z korkiem (z bromobutylu),
- 1 tłok (z polipropylenu).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

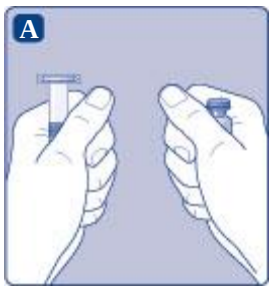
NovoEight należy podawać dożylnie po rozpuszczeniu proszku w rozpuszczalniku zawartym w ampułkostrzykawce. Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty lub słabo opalizujący. Nie stosować roztworu, jeśli jest mętny lub znajdują się w nim cząstki nierozpuszczone.

Potrzebne będą też: zestaw do podawania (igła motylkowa i cewnik), jałowe waciki nasączone alkoholem, gaziki i plastry. Opakowanie NovoEight nie zawiera tych wyrobów medycznych.

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Rekonstytucja

A)
Wyjąć fiolkę, łącznik fiolki i ampułkostrzykawkę z opakowania. Tłok pozostawić nienaruszony w opakowaniu. Doprowadzić fiolkę i ampułkostrzykawkę do temperatury pokojowej. W tym celu trzymać je w dłoniach, aż staną się ciepłe w dotyku. Nie należy ogrzewać fiolki ani ampułkostrzykawki w żaden inny sposób.

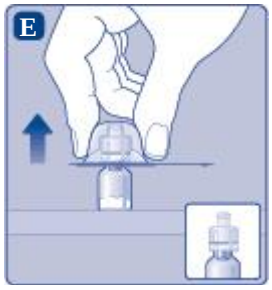


B)
Zdjąć plastikowy kapsel z fiolki. Jeżeli kapsel jest obluzowany lub go brak, nie należy używać fiolki. Przetrzeć gumowy korek fiolki jałowym wacikiem nasączonym alkoholem. Przed użyciem fiolki poczekać kilka sekund aż korek wyschnie.

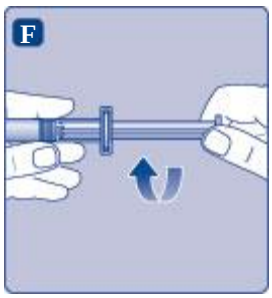
C)
Zdjąć ochronną nalepkę z osłonki ochronnej łącznika fiolki. Jeżeli ochronna nalepka nie przylega szczelnie lub jest rozerwana, nie należy używać łącznika fiolki.
Nie wyjmować palcami łącznika fiolki z ochronnej osłonki.

D)
Odwrócić ochronną osłonkę i nałożyć łącznik fiolki na fiolkę. Po nałożeniu łącznika nie usuwać go z fiolki.

E)
Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym w sposób pokazany na rysunku. Zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolki.



F)
Chwycić tłok ampułkostrzykawki za szeroką końcówkę i natychmiast połączyć go z ampułkostrzykawką, przykręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułkostrzykawki, aż będzie wyczuwalny opór.



G)
Usunąć nasadkę ampułkostrzykawki zabezpieczającą końcówkę ampułkostrzykawki zginając ją aż do pęknięcia perforacji. Nie dotykać końcówki ampułkostrzykawki pod nasadką ampułkostrzykawki.

H)
Dobrze przykręcić ampułkostrzykawkę do łącznika fiolki, aż będzie wyczuwalny opór.

I)
Trzymając ampułkostrzykawkę lekko nachyloną, z fiolką skierowaną do dołu, wcisnąć tłok w celu wstrzyknięcia całego rozpuszczalnika do fiolki.

J)
Trzymając tłok wciśnięty, delikatnie obracać fiolką, do momentu rozpuszczenia całego proszku. Nie potrząsać fiolką, ponieważ spowoduje to powstanie piany.

Zaleca się użycie produktu NovoEight natychmiast po rozpuszczeniu. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji określono w punkcie 6.3.

W razie konieczności podania większej dawki powtórzyć czynności od A do J z dodatkowymi fiolkami, łącznikami fiolki i ampułkostrzykawkami.

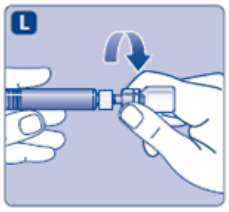
Podawanie przygotowanego roztworu

K)
Przytrzymując tłok ampułkostrzykawki całkowicie wciśnięty, odwrócić ampułkostrzykawkę z fiolką do góry dnem. Zwolnić nacisk na tłok ampułkostrzykawki i pozwolić, aby sam się cofał, w miarę jak ampułkostrzykawka będzie się napełniać gotowym roztworem. Delikatnie pociągnąć tłok do dołu, aby pobrać resztę gotowego roztworu do ampułkostrzykawki.

Jeżeli nie jest konieczne podanie całej zawartości fiolki, należy posłużyć się skalą na ampułkostrzykawce wskazującą pobraną objętość roztworu, zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.

Trzymając cały czas fiolkę do góry dnem, delikatnie popukać w ampułkostrzykawkę, aby ewentualne pęcherzyki powietrza uniosły się do góry. Powoli wcisnąć tłok ampułkostrzykawki, tak aby wypchnąć z ampułkostrzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza.

L)
Odkręcić łącznik fiolki wraz z fiolką.



Produkt NovoEight jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Należy znaleźć właściwe miejsce wstrzyknięcia i podawać go w powolnym wlewie trwającym 2–5 minut.

Usuwanie produktu
Po wykonaniu wstrzyknięcia, w bezpieczny sposób usunąć wszelkie niewykorzystane resztki roztworu NovoEight, ampułkostrzykawkę z zestawem do wlewu, fiolkę z przymocowanym łącznikiem fiolki oraz inne odpady zgodnie z zaleceniami farmaceuty.

Nie należy wyrzucać ich ze zwykłymi odpadami domowymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NovoEight 250 j.m.
EU/1/13/888/001

NovoEight 500 j.m.
EU/1/13/888/002

NovoEight 1000 j.m.
EU/1/13/888/003

NovoEight 1500 j.m.
EU/1/13/888/004

NovoEight 2000 j.m.
EU/1/13/888/005

NovoEight 3000 j.m.
EU/1/13/888/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.