

ANEXA 1

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoEight 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

NovoEight 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 250 UI de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

După reconstituire, NovoEight conține aproximativ 62,5 UI/ml de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 500 UI de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

După reconstituire, NovoEight conține aproximativ 125 UI/ml de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 1000 UI de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

După reconstituire, NovoEight conține aproximativ 250 UI/ml de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 1500 UI de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

După reconstituire, NovoEight conține aproximativ 375 UI/ml de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 2000 UI de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

După reconstituire, NovoEight conține aproximativ 500 UI/ml de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține o cantitate nominală de 3000 UI de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

După reconstituire, NovoEight conține aproximativ 750 UI/ml de factor de coagulare VIII uman (ADNr), turoctocog alfa.

Potența (unități internaționale, UI) este determinată folosind testul cromogenic agreat de Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a NovoEight este de aproximativ 8300 UI/mg proteină.

Turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADNr)) este o proteină purificată care conține 1445 aminoacizi cu o masă moleculară aproximativă de 166 kDA. Este produs prin tehnologia ADN recombinant pe celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) și fabricat fără adăugarea de proteine de origine umană sau animală în cadrul procesului de fabricare pe culturi celulare, de purificare sau de obținere a formulei finale.

Turoctocog alfa este un factor de coagulare VIII uman recombinant obținut prin înlăturarea domeniului B (domeniul B este alcătuit din 21 de aminoacizi din domeniul B tipul sălbatic) fără alte modificări ale secvenței de aminoacizi.

Excipient cu efect cunoscut
sodiu 0,31 mmol (7 mg) per ml de soluție reconstituită.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere sau pulberi friabile de culoare albă sau ușor gălbuie.

Soluție injectabilă limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

NovoEight poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

Doze

Doza și durata terapiei de substituție depinde de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și de intensitatea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități administrate de factor VIII este exprimat în unități internaționale (UI), stabilite conform standardului actual al OMS privind medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie sub formă procentuală (raportat la valoarea plasmatică normală la om) fie sub formă de unități internaționale (raportat la un standard internațional privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentul cantității respective de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratamentul la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică potrivit căreia 1 unitate internațională (UI) de factor VIII pe kg greutate corporală determină creșterea cu 2 UI/dl a activității plasmatice a factorului VIII. Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare = greutatea (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Cantitatea care urmează să fie administrată și frecvența administrării trebuie să vizeze obținerea nivelului de eficacitate clinică necesar pentru fiecare caz în parte.

Pentru evenimentele hemoragice enumerate în continuare, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valorile plasmatic date de activitate (în % din nivelul normal sau în UI/dl) pentru intervalul de timp respectiv. Informațiile din tabelul următor pot fi utilizate pentru a orienta stabilirea dozelor necesare în cazul episoadelor de sângerare și al intervențiilor chirurgicale:

Tabelul 1 Recomandări pentru stabilirea dozelor în cazul episoadelor de sângerare și al intervențiilor chirurgicale

Intensitatea hemoragiei/ Tipul intervenției chirurgicale	Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl)	Frecvența administrării dozelor (ore)/ Durata administrării (zile)
<u>Hemoragie</u>		
Hemartroză incipientă, sângerări musculare sau la nivelul cavității bucale	20-40	Se repetă la intervale de 12-24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la remisiunea episodului hemoragic, conform manifestării durerii, sau până la obținerea vindecării
Hemartroză extinsă, sângerări musculare sau hematom	30-60	Se repetă administrarea în perfuzie la interval de 12-24 de ore timp de 3-4 zile sau mai mult până la remisiunea durerii și a manifestărilor acute de incapacitate
Hemoragii amenințătoare de viață	60-100	Se repetă administrarea în perfuzie la intervale de 8-24 de ore până la eliminarea riscului
<u>Intervenții chirurgicale</u>		
<i>Intervenții chirurgicale minore, inclusiv extracții dentare</i>	30-60	La intervale de 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la obținerea vindecării
<i>Intervenții chirurgicale majore</i>	80-100 (pre- și postoperator)	Se repetă administrarea în perfuzie la intervale de 8-24 de ore până la vindecarea plăgii, ulterior se continuă administrarea pe durata a cel puțin alte 7 zile în vederea menținerii unui nivel de activitate a factorului VIII situat între 30% și 60% (UI/dl)

Profilaxie

În tratamentul profilactic al sângerărilor la pacienți cu hemofilie A severă, dozele recomandate uzuale sunt de 20-40 UI de factor VIII pe kg din două în două zile sau de 20-50 UI de factor VIII pe kg de 3 ori pe săptămână. La adulți și adolescenți (>12 ani) se poate aplica un tratament cu o frecvență mai mică (40-60 UI/kg la fiecare a treia zi sau de două ori pe săptămână). În unele cazuri, mai ales la pacienții de vârstă mai tânără, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai mari.

Monitorizarea pe durata tratamentului

Pe durata tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a concentrației de factor VIII în vederea stabilirii dozei necesare și a frecvenței administrării repetate. Mai ales în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este absolut necesară monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII). Răspunsul individual al pacienților la administrarea de factor VIII poate să varieze, demonstrând diferite valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și recuperare. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustarea la pacienții subponderali sau supraponderali. Atunci când se folosește un test de coagulare pe bază de tromboplastină in vitro (aPTT) pentru determinarea activității factorului VIII în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității factorului VIII în plasmă pot fi semnificativ afectate atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în test. De asemenea, pot exista discrepanțe semnificative între rezultatele testului obținute prin analiza de coagulare într-o etapă pe bază de aPTT și analiza cromogenică conform Farmacopeei Europene. Acest lucru este important mai ales când se schimbă laboratorul și/sau reactivii utilizați în analiză.

Intervenții chirurgicale

Există experiență limitată privind utilizarea în intervențiile chirurgicale la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu există experiență privind utilizarea la pacienți cu vârsta >65 de ani.

Copii și adolescenți

Pentru tratamentul profilactic de lungă durată împotriva sângerărilor la pacienți cu vârsta sub 12 ani, se recomandă doze de 25-50 UI de factor VIII pe kg din două în două zile sau de 25-60 UI de factor VIII pe kg de 3 ori pe săptămână. La copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani se aplică recomandările privind doza indicate în cazul adulților.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Viteza recomandată de perfuzare a NovoEight este de 1-2 ml/min. Viteza trebuie stabilită în funcție de nivelul de confort al pacientului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacție alergică cunoscută la proteinele provenite de la hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Este posibil ca în cazul utilizării NovoEight să apară reacții alergice de hipersensibilitate. Medicamentul conține cantități reziduale de proteine provenite de la hamster, care pot cauza reacții alergice la unii pacienți. În cazul în care apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați care sunt semnele precocede ale reacțiilor de hipersensibilitate: erupție cutanată pruriginoasă, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, respirație șuierătoare (wheezing), hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul în care se instalează șocul, se vor aplica intervențiile medicale standard pentru tratamentul acestuia.

Inhibitori

Sinteza de anticorpi neutralizanți (inhibitori) împotriva factorului VIII este o complicație cunoscută a

tratamentului persoanelor cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei de tip imunoglobuline IgG care acționează împotriva activității procoagulante a factorului VIII, fiind cuantificate sub formă de unități Bethesda (UB) per ml de plasmă folosind metoda modificată. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii precum și cu expunerea la factorul VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. În cazuri rare, inhibitorii pot apărea după primele 100 de zile de expunere.

S-au observat cazuri de recidivă a inhibitorilor (în titru scăzut) după înlocuirea unui medicament cu factor VIII cu altul la pacienți tratați anterior, cu antecedente de formare de inhibitori, în cazul cărora durata expunerii a depășit 100 de zile. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților în vederea depistării apariției de inhibitori în cazul înlocuirii unui medicament cu altul.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor de coagulare VIII trebuie monitorizați atent în vederea depistării formării de inhibitori prin observația clinică și a testelor de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se obțin valorile așteptate de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă în urma utilizării unei doze adecvate nu se obține controlul sângerării, se vor efectua teste pentru depistarea formării de inhibitori împotriva factorului VIII. La pacienții cu concentrații înalte de inhibitori, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să fie inefficient și să se ia calcul alte opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie ghidat de medici cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie și inhibitori împotriva factorului VIII.

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează NovoEight unui pacient, să se înregistreze denumirea și seria de fabricație a medicamentului în vederea stabilirii unei corelații între pacientul respectiv și seria de fabricație a medicamentului.

Obsevații referitoare la excipienți

După reconstituire, acest medicament conține sodiu 0,31 mmol (7 mg) per ml de soluție reconstituită. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților care urmează o dietă hiposodată.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovasculari preexistenți, terapia de substituție cu FVIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicații din cauza cateterului

Dacă injectarea se face prin dispozitivul de acces venos central (DAVC) se va lua în considerare riscul de complicații datorate utilizării DAVC inclusiv infecții locale, bacteriemie și tromboze la locul de injectare.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile prezentate se referă la adulți, dar și la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu NovoEight.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu NovoEight privind funcția de reproducere la animale. Ținând cont de frecvența rară a hemofiliei A la femei, nu există experiență referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NovoEight nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cazuri rare au fost observate reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, hiperemie facială, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată pruriginoasă, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu NovoEight, vezi pct. 5.1. Apariția acestora se manifestă sub forma răspunsului clinic nesatisfăcător. În astfel de cazuri se recomandă contactarea unui centru specializat în tratamentul hemofiliei.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul următor este alcătuit în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termen preferat).

Frecvența a fost determinată conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2 Frecvența reacțiilor adverse medicamentoase în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvență* în PTA	Frecvență* în PNA	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente**	Foarte frecvente**	Inhibare a factorului VIII
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente		Cefalee, amețeli, senzații de arsură
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente		Tahicardie sinusală, infarct miocardic acut
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente		Hipertensiune arterială, limfedem, hiperemie
		Frecvente	Eritem facial tranzitoriu, tromboflebită superficială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă
	Mai puțin frecvente		Erupție cutanată tranzitorie, keratoză lichenoidă, senzație de arsură a pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente		Rigiditate musculo-scheletică, artropatie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică
		Frecvente	Hemartroză, hemoragie

			musculară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Frecvente	Tuse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente		Reacții la locul injectării***
		Frecvente	Pirexie, eritem la locul cateterului
	Mai puțin frecvente		Fatigabilitate, bufeuri, edem periferic, pirexie
Investigații diagnostice	Frecvente		Enzime hepatice crescute****
		Frecvente	Anticorpi anti Factor VIII pozitivi
	Mai puțin frecvente		Creșterea frecvenței cardiace
Tulburări gastro-intestinale		Frecvente	Vărsături
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente		Administrarea incorectă a dozei
		Frecvente	Reacție legată de perfuzie
	Mai puțin frecvente		Contuzii
Tulburări legate de medicament		Frecvente	Tromboză în dispozitiv

* Calculată pe baza numărului total de pacienți individuali din toate studiile clinice (301), din care 242 pacienți tratați anterior (PTA) și 59 pacienți netratați anterior (PNA).

** Frecvența se bazează pe studii efectuate cu toate medicamentele care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă.

*** Reacțiile la locul injectării includ eritem la locul injectării, extravazare la locul injectării și prurit la locul injectării.

**** Enzimele hepatice crescute includ alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, gamma-glutamyltransferază și bilirubină.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pe durata tuturor studiilor clinice cu NovoEight la pacienții tratați anterior, s-a raportat un număr total de 35 de reacții adverse la 23 din 242 pacienți tratați cu NovoEight. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost reacții la locul injectării, administrarea incorectă a dozei și creșterea valorilor enzimelor hepatice. Dintre cele 35 de reacții adverse, 2 au fost raportate la 1 din 31 pacienți cu vârsta sub 6 ani, niciuna nu a fost raportată la pacienții cu vârsta între 6 și 12 ani, 1 eveniment la 1 din 24 de pacienți (12 până la <18 ani), și 32 au fost raportate la 21 din 155 de pacienți adulți (≥18 ani).

Copii și adolescenți

În studiile clinice care au înrolat 63 de copii tratați anterior cu vârsta între 0 și 12 ani și 24 de adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani cu hemofilie A severă, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță al NovoEight corespunzător pacienților adulți și adolescenți și adulți.

În studiul cu pacienții cu vârsta între 0 și 6 ani, netratați anterior, au fost raportate în total 36 de reacții adverse la 32 din 59 de pacienți expuși la NovoEight. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost inhibarea factorului VIII, vezi pct. 4.4. Au fost identificate mutații genetice cu risc ridicat în 91,7% din total și 93,3% din inhibitorii de titru înalt. Nu s-a asociat semnificativ alți factori cu dezvoltarea inhibitorilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj asociate administrării de factor de coagulare VIII recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare sangvină VIII, codul ATC: B02BD02.

Mecanism de acțiune

NovoEight conține turoctocog alfa, un factor de coagulare VIII uman (ADNr), la care domeniul B a fost înlăturat. Această glicoproteină prezintă o structură identică factorului VIII uman în condițiile activării și modificări post-tranlaționale similare celor ale moleculei derivate din plasmă. S-a constatat că, în molecula de turoctocog alfa, la nivelul poziției de sulfatare a tirozinei reprezentată de reziduul Tyr1680 (lungime completă nativă), cu rol important pentru legarea de factorul von Willebrand, sulfatarea este completă. După perfuzarea la un pacient cu hemofilie, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand endogen din circulația sangvină a acestuia. Complexul factor VIII/factor von Willebrand este alcătuit din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. Factorul VIII activat acționează drept co-factor pentru factorul IX activat, accelerând transformarea factorului X în factor X activat. Factor X activat transformă protrombina în trombină. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină, permițând formarea unui tromb hemostatic. Hemofilia A este o tulburare ereditară a coagulării sangvine asociată unor aberații cromozomiale cauzată de niveluri scăzute ale factorului VIII:C și care provoacă sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane fie în urma unor traumatisme accidentale sau asociate intervențiilor chirurgicale. Terapia de substituție duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de factor VIII, care permite corectarea temporară a deficitului de factor și corectarea tendinței de producere a sângerărilor.

Eficacitate clinică

S-au efectuat patru studii multi-centrice, deschise, fără grup de control pentru a evalua siguranța și eficacitatea NovoEight în prevenirea și tratamentul sângerărilor și pe parcursul intervenției chirurgicale la pacienți cu hemofilie A severă (activitate FVIII $\leq 1\%$). Trei dintre aceste studii au fost efectuate la pacienții tratați anterior și al patrulea la pacienții netratați anterior. Studiile au înrolat 297 pacienți tratați; 175 de pacienți adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) sau adulți care nu au prezentat inhibitori, de la vârsta de 12 ani (≥ 150 zile de expunere), 63 pacienți copii tratați anterior care nu au prezentat inhibitori, cu vârsta sub 12 ani (≥ 50 de zile de expunere) și 59 de pacienți netratați anterior, cu vârsta sub 6 ani.

Un număr de 188 din 238 pacienți tratați anterior au continuat tratamentul în faza de extensie de evaluare a siguranței. Tratamentul cu NovoEight și-a demonstrat siguranța, dar și efectul hemostatic și preventiv preconizat.

Din numărul de 3153 de sângerări raportate la 297 dintre pacienți, 2794 (88,6%) s-au remis după 1-2 perfuzii cu NovoEight.

Tabelul 3 Tratamentul cu turoctocog alfa și rata generală de succes terapeutic la pacienții tratați anterior

	Copii de vârstă mică (0– <6 ani)	Copii de vârstă mare (6– <12 ani)	Adolescenți (12– <18 ani)	Adulți (≥ 18 ani)	Total
Număr de pacienți	31	32	24	151	238
Doza utilizată profilactic per pacient (UI/kg)					
Medie (DS)	41,5 (8,1)	38,4 (9,4)	28,5 (9,3)	28,5 (8,3)	31,9 (10,1)

Min ; Max	3,4 ; 196,3	3,2 ; 62,5	17,4 ; 73,9	12,0 ; 97,4	3,2 ; 196,3
Doza utilizată pentru tratamentul sângerărilor (UI/kg)					
Medie (DS)	44,0 (12,6)	40,4 (10,45)	29,3 (10,3)	35,0 (12,3)	36,0 (12,5)
Min ; Max	21,4 ; 193,8	24,0 ; 71,4	12,4 ; 76,8	6,4 ; 104,0	6,4 ; 193,8
Rată de succes terapeutic* %	92,9%	88,4%	85,1%	89,6%	89,2%

DS: Deviație standard

*Succesul terapeutic este definit ca „Excelent” sau „Bun”.

În total, s-au efectuat 30 intervenții chirurgicale la 25 pacienți, dintre care 26 au fost majore și 4 minore. În toate intervențiile a fost obținută hemostaza și nu s-a raportat niciun caz de eșec terapeutic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile de farmacocinetică cu turoctocog alfa au fost efectuate la pacienți cu hemofilie A severă tratați anterior ($FVIII \leq 1\%$). Analiza probelor plasmatice a fost realizată prin intermediul testului de coagulare într-o singură etapă și al testului cromogenic.

Într-un studiu internațional la care au participat 36 de laboratoare, performanța determinării NovoEight prin intermediul testelor de coagulare pentru FVIII:C a fost evaluată și comparată cu un medicament care conținea FVIII recombinant cu lungime completă disponibil pe piață. Studiul a demonstrat că s-au obținut rezultate comparabile și concordante pentru ambele medicamente și că determinarea concentrației plasmatice de NovoEight poate fi realizată în manieră fidelă fără a necesita stabilirea unui standard distinct pentru NovoEight.

Parametrii farmacocinetici corespunzători unei doze unice de NovoEight sunt prezentați în tabelul 4 pentru testul de coagulare și în tabelul 5 pentru testul cromogenic.

Tabelul 4 Parametrii farmacocinetici corespunzători unei doze unice de turoctocog alfa la pacienți cu hemofilie A severă ($FVIII \leq 1\%$), testul de coagulare

Parametrul	0 – <6 ani	6 – <12 ani	≥12 ani
	n=14	n=14	n=33
	Medie (DS)	Medie (DS)	Medie (DS)
Recuperare crescătoare (UI/ml)/(UI/kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((UI*h)/ml)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
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} (UI/ml)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
Timp mediu de persistență (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Tabelul 5 Parametrii farmacocinetici corespunzători unei doze unice de turoctocog alfa la pacienți cu hemofilie A severă ($FVIII \leq 1\%$), testul cromogenic

Parametru	0 – <6 ani	6 – <12 ani	≥12 ani
	n=14	n=14	n=33
	Medie (DS)	Medie (DS)	Medie (DS)

Recuperare crescătoare (UI/ml)/(UI/kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((UI*h)/ml)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
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} (UI/ml)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Timp mediu de persistență (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Parametrii farmacocinetici au fost comparabili între copiii cu vârsta mai mică de 6 ani și cei cu vârsta între 6 și sub 12 ani. Un anumit nivel de variație a fost observat în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai NovoEight între pacienții copii și adolescenți și cei adulți. Este posibil ca valorile crescute ale clearance-ului (CL) și durata mai scurtă a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare (t_{1/2}) observate la copii și adolescenți comparativ cu pacienți adulți cu hemofilie A să se datoreze parțial volumului plasmatic mai mare per kilogram la pacienții mai tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Clorură de sodiu
L-histidină
Zahăr
Polisorbat 80
L-metionină
Clorură de calciu dihidrat
Hidroxid de sodiu
Acid clorhidric

Solvent:

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului

30 luni când se păstrează la frigider (2°C - 8°C).

Pe durata perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 3 luni.

După scoaterea de la frigider, medicamentul nu trebuie din nou refrigerat.

Notați pe cutia de ambalaj data la care începe păstrarea medicamentului și temperatura de păstrare.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru:

- un interval de 24 de ore în condițiile păstrării la temperaturi între 2°C - 8°C
- 4 ore în condițiile păstrării la temperatura de 30°C, pentru medicamentul care a fost păstrat pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 9 luni la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- 4 ore în condițiile păstrării la temperaturi de până la 40°C, pentru medicamentul care a fost păstrat la temperaturi peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 3 luni.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de păstrare după reconstituire și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească ce s-a menționat mai sus, cu excepția cazurilor în care reconstituirea s-a efectuat în condițiile aseptice controlate și validate.

Orice medicament reconstituit neutilizat care a fost păstrat la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) sau până la 40°C pentru mai mult de 4 ore trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) sau până la 40°C și condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie de NovoEight 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, și 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține:

- 1 flacon de sticlă (de tip I) cu pulbere și dop de cauciuc clorobutil
- 1 adaptor steril pentru flacon în vederea reconstituirii
- 1 seringă preumplută cu 4 ml de solvent prevăzută cu opritor (polipropilenă), un piston de cauciuc (bromobutil) și un vârf de seringă cu dop (bromobutil)
- 1 tijă pentru piston (polipropilenă).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

NovoEight se administrează intravenos după ce pulberea este reconstituită folosind solventul din seringă. După reconstituire, soluția are un aspect limpede sau ușor opalescent. Nu se vor utiliza soluțiile cu aspect tulbure sau care prezintă depuneri de particule.

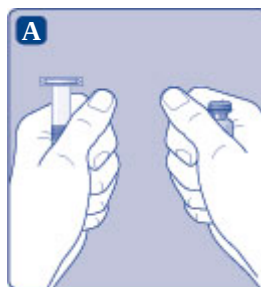
Este necesar un set de administrare în perfuzie (sistem de perfuzie și ac-fluture), tampoane cu alcool sterile, tifon și plasturi. Acestea nu sunt furnizate în ambalajul NovoEight.

Se va respecta întotdeauna tehnica aseptică.

Reconstituire

A)

Scoateți din cutie flaconul, adaptorul pentru flacon și seringă preumplută. Lăsați tija pistonului în cutie. Aduceți flaconul și seringă preumplută la temperatura camerei, ținându-le în palmă până când ajung la aceeași temperatură. Nu utilizați altă metodă de încălzire a flaconului și a seringii preumplute.



B)

Scoateți capacul de plastic de pe flacon. Dacă acesta nu este bine închis sau lipsește, nu utilizați flaconul. Ștergeți dopul de cauciuc de pe flacon cu un tampon cu alcool steril și lăsați-l să se usuce timp de câteva secunde înainte de utilizare.



C)

Îndepărtați folia protectoare din hârtie de pe adaptorul pentru flacon. Dacă aceasta este desigilată sau deteriorată, nu utilizați adaptorul pentru flacon. Nu scoateți cu degetele adaptorul pentru flacon din capșonul de protecție.



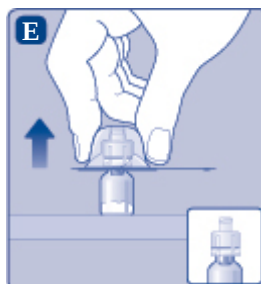
D)

Întoarceți invers capșonul de protecție și apăsați adaptorul pentru flacon pe flacon. După introducerea adaptorului, nu îl mai scoateți de pe flacon.



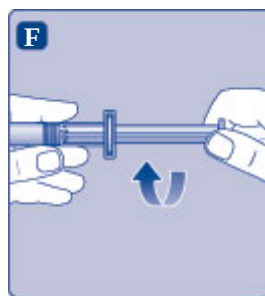
E)

Strângeți încet între degetul mare și arătător capșonul de protecție, conform desenului. Scoateți capșonul de protecție de pe adaptorul pentru flacon.



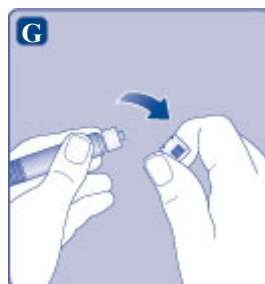
F)

Prindeți capătul mai mare al tijei pistonului și conectați-o imediat la seringă rotind-o în sensul acelor de ceasornic în pistonul din interiorul seringii preumplute până simțiți că vi se opune rezistență.



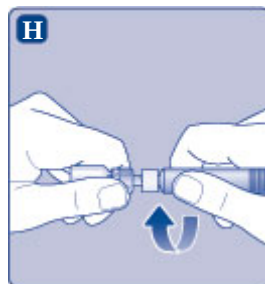
G)

Scoateți capacul seringii de pe seringă preumplută prin îndoire spre podea până se rupe partea perforată. Nu atingeți vârful seringii de sub capac.



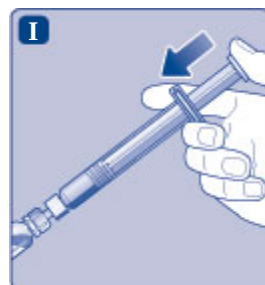
H)

Înșurubați cu fermitate seringă preumplută pe adaptorul pentru flacon până simțiți rezistență.



I)

Țineți seringă preumplută ușor înclinată cu flaconul dedesubt. Apăsați tija pistonului până la introducerea completă a solventului în flacon.



J)

Țineți tija pistonului apăsată și rotiți cu blândețe flaconul până la dizolvarea completă a pulberii. Nu agitați flaconul, deoarece se va forma spumă.



Se recomandă ca NovoEight să fie utilizat imediat după reconstituire. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

Dacă este necesară o doză mai mare, repetați etapele A - J folosind alte flacoane, alte adaptoare pentru seringă și seringi preumplute.

Administrarea soluției reconstituite

K)

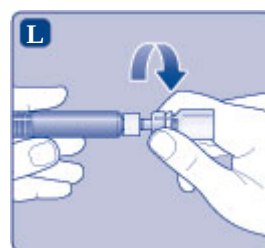
Țineți tija pistonului complet apăsată. Inversați seringă, aducând flaconul deasupra. Nu mai apăsați tija și permiteți-i să revină singură în poziția inițială, timp în care în seringă pătrunde soluția reconstituită. Trageți ușor în jos de tija pistonului pentru a extrage în seringă soluția reconstituită.

În cazul în care nu aveți nevoie de tot conținutul flaconului, folosiți scala gradată a seringii pentru a vedea ce cantitate de soluție reconstituită extrageți, conform instrucțiunilor medicului sau asistentei dumneavoastră.

Ținând flaconul în poziție inversată, bateți ușor seringă cu degetul pentru ca eventualele bule de aer să se deplaseze spre vârf. Apăsați încet tija pistonului până la eliminarea completă a acestor bule.

L)

Deșurubați adaptorul flaconului de pe flacon.



NovoEight este acum pregătit pentru administrare. Găsiți un loc potrivit și injectați încet NovoEight în venă pe durata a 2-5 minute.

Eliminare

După injectare, eliminați în condiții de siguranță orice soluție neutilizată de NovoEight, seringă cu setul de perfuzare, flaconul cu adaptorul pentru flacon și orice alte materiale reziduale conform instrucțiunilor primite din partea farmacistului dumneavoastră.

Nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 Noiembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței active biologice

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Marea Britanie

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

Numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriilor

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa 1; Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (PSUR)**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c aliniatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii unor informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NovoEight 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant))

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

1 ml soluție NovoEight după reconstituire conține factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant), turoctocog alfa, aproximativ 62,5 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorura de sodiu, L-histidina, zahăr, polisorbat 80, L-metionina, clorura de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: Clorura de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

O cutie conține: 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și 1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Pe parcursul depozitării, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 3 luni

Scos din frigider: _____ Păstrat la $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Păstrat la 30°C până la 40°C __

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/13/888/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NovoEight 250 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**Flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

NovoEight 250 UI pulbere pentru soluția injectabilă

turoctocog alfa

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoEight 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant))

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml soluție NovoEight după reconstituire conține factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant), turoctocog alfa, aproximativ 125 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorura de sodiu, L-histidina, zahăr, polisorbat 80, L-metionină, clorura de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: Clorura de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

O cutie conține: 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și 1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe parcursul depozitării, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 3 luni

Scos din frigider: _____ Păstrat la $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Păstrat la 30°C până la 40°C __

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/13/888/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NovoEight 500 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**Flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

NovoEight 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoEight 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant))

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml soluție NovoEight după reconstituire conține factor de coagulare VIII uman (AND recombinant), turoctocog alfa. aproximativ 250 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorura de sodiu, L-histidina, zahăr, polisorbat 80, L-metionină, clorura de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: Clorura de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

O cutie conține: 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și 1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe parcursul depozitării, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 3 luni

Scos din frigider: _____ Păstrat la $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Păstrat la 30°C până la 40°C __

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/13/888/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NovoEight 1000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**Flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

NovoEight 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoEight 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman ADN recombinant))

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml soluție NovoEight după reconstituire conține factor de coagulare VIII uman (AND recombinant), turoctocog alfa, aproximativ 375 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorura de sodiu, L-histidina, zahăr, polisorbat 80, L-metionină, clorura de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric
Solvent: Clorura de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

O cutie conține: 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și 1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe parcursul depozitării, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 3 luni

Scos din frigider: _____ Păstrat la $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Păstrat la 30°C până la 40°C __

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/13/888/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NovoEight 1500 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoEight 1500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoEight 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant))

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml soluție NovoEight după reconstituire conține factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant), turoctocog alfa, aproximativ 500 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorura de sodiu, L-histidina, zahăr, polisorbit 80, L-metionină, clorura de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: Clorura de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

O cutie conține: 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și 1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Pe parcursul depozitării, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 3 luni

Scos din frigider: _____ Păstrat la $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Păstrat la 30°C până la 40°C __

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/13/888/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NovoEight 2000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoEight 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoEight 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant))

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml soluție NovoEight după reconstituire conține factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant), turoctocog alfa, aproximativ 750 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorura de sodiu, L-histidina, sucroza, polisorbat 80, L-metionină, clorura de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: Clorura de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

O cutie conține: 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și 1 flacon adaptor

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Pe parcursul depozitării, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 9 luni **sau**
- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pentru o perioadă neîntreruptă de maximum 3 luni

Scos din frigider: _____ Păstrat la $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Păstrat la 30°C până la 40°C __

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/888/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NovoEight 3000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoEight 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringa preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru NovoEight

Clorura de sodiu 9 mg/ml

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

NovoEight 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoEight 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant))

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, pentru că acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea include orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NovoEight și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza NovoEight
3. Cum să utilizați NovoEight
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NovoEight
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NovoEight și pentru ce se utilizează

NovoEight conține substanța activă turoctocog alfa, factor de coagulare VIII uman. Factorul VIII de coagulare este o proteină care se află în mod natural în sânge și ajută la coagularea acestuia.

NovoEight este utilizat pentru tratarea și prevenirea episoadelor de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) și poate fi administrat la toate grupele de vârstă.

La pacienții cu hemofilie A, factorul VIII lipsește sau nu este funcțional. NovoEight substituie acest defect sau lipsa factorului VIII și ajută la formarea cheagului de sânge la locul sângerării.

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza NovoEight

Nu utilizați NovoEight:

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Nu utilizați NovoEight dacă oricare dintre situațiile descrise mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați NovoEight, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Există o posibilitate mică să dezvoltați reacție anafilactică (reacție alergică severă, care apare subit) la

administrarea NovoEight. Semnele precoce a reacțiilor alergice sunt roșeață, urticarie, vezicule, senzație generalizată de mâncărime la nivelul pielii, tumefierea buzelor și a limbii, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept, indispoziție, amețeli.

Dacă apare oricare dintre aceste simptome, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vi se pare că sângerarea nu este controlată cu doza de medicament pe care o utilizați, pentru că există câteva motive pentru care se întâmplă acest lucru. Unele persoane care folosesc acest medicament pot dezvolta anticorpi la factor VIII (cunoscuți ca inhibitori de factor VIII). Inhibitorii de factor VIII fac ca NovoEight să fie mai puțin eficient în prevenirea și controlul sângerării. Dacă se întâmplă acest lucru, s-ar putea să fie nevoie de doze mai mari de NovoEight sau de un alt medicament care să controleze sângerarea. Nu creșteți doza totală de NovoEight pentru a vă controla sângerarea fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră. În cazul în care ați fost tratat în trecut cu medicamente care conțin factor VIII, și în mod special dacă ați dezvoltat inhibitori, trebuie să spuneți acest lucru medicului dumneavoastră, pentru că există un risc mai mare ca aceștia să reapară.

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu NovoEight, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

NovoEight împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alt medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări, înainte de lua acest medicament.

Efecte asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje

NovoEight nu influențează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

NovoEight conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 28 mg (7 mg/ml) după ce este reconstituit.

Discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră dacă urmați un regim alimentar cu aport limitat de sodiu.

3. Cum să utilizați NovoEight

Tratamentul cu NovoEight va fi inițiat de către medicul dumneavoastră care are experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va calcula doza pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de greutatea dumneavoastră și motivul pentru care este utilizat medicamentul.

Prevenirea sângerării

Doza obișnuită de NovoEight este de la 20 la 50 unități internaționale (UI) pe kg de greutate corporală. Injectarea se va face la fiecare 2 zile sau la fiecare 3 zile. În unele cazuri, în special la pacienți mai tineri, e posibil să fie nevoie de injectări mai frecvente sau de doze mai mari.

Tratamentul sângerării

Doza de NovoEight este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de concentrația de factor VIII care trebuie atinsă. Valoarea țintă de factor VIII va depinde de severitatea și localizarea sângerării.

Utilizarea la copii și adolescenți

NovoEight poate fi utilizat la copii de toate vârstele. La copii (cu vârstă mai mică de 12 ani) este posibil să fie nevoie de doze mai mari sau de injectări mai frecvente. Adolescenții (cu vârsta peste 12 ani) pot utiliza doze similare cu cele ale adulților.

Cum se administrează NovoEight

NovoEight se administrează injectabil intravenos. Vezi 'Instrucțiuni de utilizare a NovoEight' pentru mai multe informații.

Dacă utilizați mai mult NovoEight decât trebuie

Dacă ați folosit mai mult NovoEight decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital.

Dacă uitați să utilizați NovoEight

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați omis să administrați o doză și nu știți cum să compensați această omisiune.

Dacă încetați să utilizați NovoEight

Dacă ați oprit administrarea NovoEight este posibil să nu mai fiți protejat de sângerări sau sângerarea actuală să nu se oprească. Nu opriți utilizarea NovoEight fără a discuta acest aspect în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară la administrarea acestui medicament.

Dacă apar (foarte rar) reacții alergice subite (reacții anafilactice), injectarea trebuie oprită imediat. Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați unul dintre următoarele simptome precoce:

- respirație dificilă, senzație de sufocare sau respirație șuierătoare
- senzație de apăsare în piept
- umflarea buzelor și a limbii
- roșeață, urticarie, vezicule, senzație generalizată de mâncărime la nivelul pielii
- senzație de amețelă sau pierderea conștienței
- tensiune arterială mică (piele palidă și rece, bătăi rapide ale inimii)

Simptome severe, care includ dificultăți de înghițire sau de respirație și roșeață și umflarea feței și a mâinilor, necesită tratament prompt de urgență.

Dacă aveți reacție alergică severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să schimbe tratamentul.

Pentru copiii care nu au fost tratați anterior cu factor VIII, se pot forma foarte frecvent anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (mai mult de 1 din 10 pacienți); cu toate acestea, pacienții care au primit tratament anterior cu factorul VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul este mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de pacienți). Dacă se întâmplă acest lucru cu dumneavoastră sau cu medicamentele copilului dumneavoastră, este posibil să nu mai funcționeze corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră s-ar putea să experimentați sângerări persistente. Dacă se

întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- teste de sânge care arată modificări ale funcției hepatice
- reacții în jurul zonei unde ați injectat medicamentul (roșeață și mâncărime).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienți care nu au fost tratați anterior cu factor VIII

- înroșirea pielii
- inflamarea venei
- sângerare în articulații
- sângerare în țesut muscular
- tuse
- înroșire în jurul locului unde a fost poziționat cateterul
- vărsături.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- oboseală
- dureri de cap
- amețeli
- tulburări de somn (insomnie)
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mare
- erupție trecătoare pe piele
- febră
- senzație de căldură
- rigiditate musculară
- dureri musculare
- dureri la nivelul brațelor și picioarelor
- umflarea membrelor inferioare și a picioarelor
- afectare articulară
- vânătăi
- infarct miocardic.

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt aceleași cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse posibilă nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare descris în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NovoEight

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută, după ‘EXP’. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de reconstituirea pulberii NovoEight, medicamentul poate fi păstrat la:

- temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pe durata unei perioade neîntrerupte care să nu depășească 9 luni

sau

- peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pe durata unei perioade neîntrerupte care să nu depășească 3 luni.

Nu introduceți din nou medicamentul la frigider după ce l-ați scos de la frigider.

Notați pe cutie data la care începe păstrarea medicamentului și temperatura de păstrare.

Odată reconstituit, NovoEight trebuie utilizat imediat. Dacă nu puteți utiliza imediat soluția reconstituită de NovoEight, aceasta trebuie utilizată în următoarele:

- 24 de ore dacă a fost păstrată la temperaturi de 2°C - 8°C
- 4 ore dacă a fost păstrată la temperaturi $\leq 30^{\circ}\text{C}$, în cazul medicamentului care a fost păstrat la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pe durata unei perioade neîntrerupte care să nu depășească 9 luni
- 4 ore dacă a fost păstrată la temperaturi de până la 40°C, în cazul medicamentului care a fost păstrat la temperaturi peste temperatura camerei (30°C până la 40°C) pe durata unei perioade neîntrerupte care să nu depășească 3 luni.

Păstrați medicamentul reconstituit în flacon. Dacă nu este utilizat imediat, este posibil ca medicamentul să nu mai fie steril și poate provoca infecții. Nu păstrați soluția fără sfatul medicului dumneavoastră.

Pulberea din flacon este o pulbere de culoare albă sau ușor gălbuie. Nu utilizați pulberea în cazul în care culoarea este modificată.

Soluția reconstituită va fi limpede până la ușor opalescentă. Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau conține particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NovoEight

- Substanța activă este turoctocog alfa (factor de coagulare VIII uman (ADN recombinant)). Fiecare flacon de NovoEight conține o cantitate nominală de 250, 500, 1000, 1500, 2000 sau 3000 UI turoctocog alfa.
- Celelalte componente sunt L-histidina, zahăr, polisorbit 80, clorură de sodiu, L-metionină, clorură de calciu dihidrat, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.
- Compoziția solventului este clorura de sodiu 9 mg/ml.

După reconstituirea cu solventul furnizat (clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă) soluția pregătită pentru injectare conține 62,5, 125, 250, 375, 500 sau respectiv 750 UI turoctocog alfa per ml (în funcție de concentrația de turoctocog alfa, de ex. 250, 500, 1000, 1500, 2000 sau 3000 UI).

Cum arată NovoEight și conținutul ambalajului

NovoEight este o pulbere și un solvent pentru soluție injectabilă.

Fiecare cutie de NovoEight conține un flacon cu pulbere albă sau ușor gălbuie, seringă de 4 ml preumplută cu soluție limpede și incoloră, tija piston și adaptorul pentru flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemarca

Acest prospect a fost revizuit

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe siteul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare a NovoEight

CITIȚI CU ATENȚIE ACESTE INSTRUCȚIUNI ÎNAINTE DE UTILIZAREA NOVOEIGHT

NovoEight este disponibil sub formă de pulbere. Înaintea injectării (administrării) aceasta trebuie reconstituită cu solventul aflat în seringă. Solventul este clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

NovoEight reconstituit trebuie injectat în vena dumneavoastră (injecție intravenoasă). Conținutul acestui ambalaj este conceput pentru reconstituirea și injectarea NovoEight.

De asemenea veți avea nevoie de un set de perfuzie (sistem de perfuzie și acul cu fluturaș), tampoane sterile cu alcool, tampoane de tifon și plasturi. Aceste materiale nu sunt incluse în ambalajul NovoEight.

Nu folosiți echipamentul fără o pregătire corespunzătoare din partea medicului dumneavoastră sau a asistentei medicale.

Spălați-vă întotdeauna pe mâini și asigurați-vă că zona din jurul dumneavoastră este curată.

Când pregătiți și injectați medicamentul direct în venă, este important să **folosiți tehnica aseptică (curată și fără germeni)**. Prin tehnica improprie se pot introduce germeni care pot infecta sângele.

Nu deschideți ambalajul până nu sunteți pregătiți de folosire.

Nu utilizați echipamentul dacă acesta a fost scăpat pe jos sau este deteriorat. În locul acestuia, folosiți un produs nou.

Nu utilizați echipamentul dacă acesta este expirat. În locul acestuia, folosiți un produs nou. Data de expirare este tipărită pe ambalajul exterior, pe flacon, pe adaptorul de flacon, și pe seringă preumplută după 'EXP'.

Nu utilizați echipamentul dacă suspectați că acesta este contaminat. În locul acestuia folosiți un produs nou.

Nu aruncați niciunul dintre aceste elemente decât după ce ați injectat soluția reconstituită.

Echipamentul este de unică folosință.

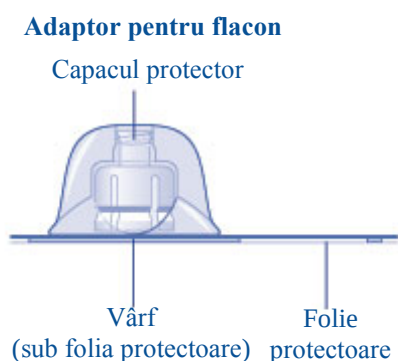
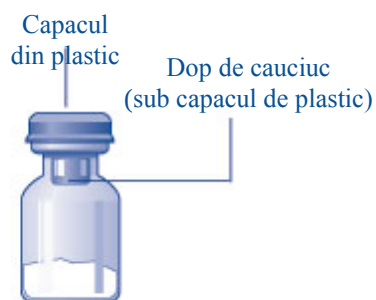
Conținut

Ambalajul conține:

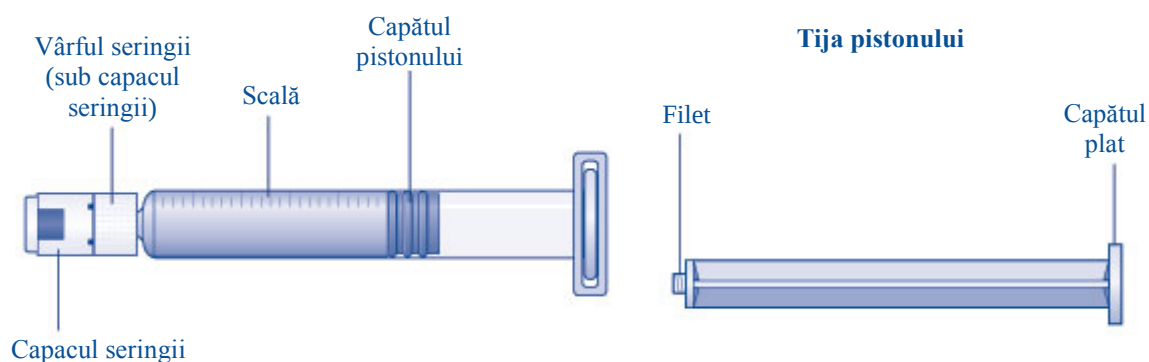
- 1 flacon cu pulbere NovoEight
- 1 adaptor pentru flacon
- 1 seringă preumplută cu solvent
- 1 tijă pentru piston (situat sub seringă)

Prezentare generală

Flacon cu pulbere NovoEight

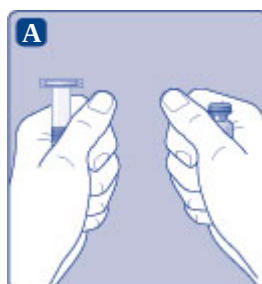


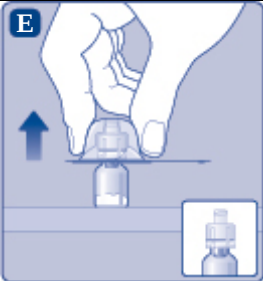
Seringa preumplută cu solvent

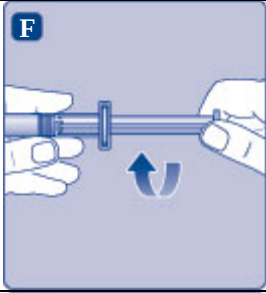
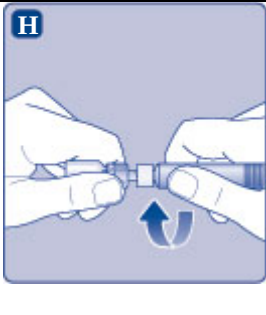
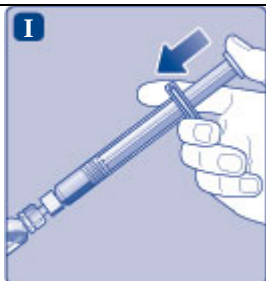


1. Pregătiți flaconul și seringă

- **Pregătiți numărul de cutii de NovoEight de care aveți nevoie.**
- **Verificați data de expirare.**
- **Verificați denumirea, concentrația și culoarea** înscrise pe ambalaj, pentru a fi sigur că acesta conține produsul corect.
- **Spălați-vă pe mâini** și uscați-le corespunzător folosind prosop curat sau uscător cu aer.
- Scoateți din cutie flaconul, adaptorul pentru flacon și seringă preumplută. **Lăsați tija pistonului neatins în cutie.**
- **Aduceți flaconul și seringă preumplută la temperatura camerei.** Puteți realiza aceasta ținând flacoanele în mâinile dumneavoastră până când simțiți că s-au încălzit.



• Nu folosiți nicio altă modalitate de a încălzi flaconul și seringă preumplută.	
• Îndepărtați capacul de plastic de pe flacon. În cazul în care capacul din plastic lipsește sau nu este bine fixat, nu utilizați flaconul. • Ștergeți dopul de cauciuc cu tamponul steril cu alcool și așteptați să se usuce la aer pentru câteva secunde înainte de utilizare, pentru a minimaliza riscul de contaminare. • Nu atingeți dopul de cauciuc cu degetele pentru că acestea pot transfera germeni.	
2. Fixați adaptorul pentru flacon • Îndepărtați folia protectoare de pe adaptorul pentru flacon. Dacă folia protectoare nu este complet sigilată sau este ruptă, nu folosiți adaptorul pentru flacon. Nu scoateți cu degetele adaptorul pentru flacon din capacul protector. Dacă atingeți acul de pe adaptor, se pot transfera germeni de pe degetele dumneavoastră.	
• Poziționați flaconul pe o suprafață plată și solidă. • Întoarceți capacul protector, și fixați adaptorul în flacon. Odată ce l-ați atașat, nu îndepărtați adaptorul din flacon.	
• Presăți ușor capacul protector cu degetul mare și arătător cum este indicat în imagine. Îndepărtați capacul protector de pe adaptorul pentru flacon. Nu scoateți adaptorul din flacon când îndepărtați capacul protector.	
3. Atașați pistonul și seringă • Prindeți tija pistonului de capătul plat și scoateți-l din cutie. Nu atingeți laturile sau filetul pistonului. Dacă	

atingeți laturile sau filetul, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați. • Conectați imediat tija pistonului la capătul pistonului din seringă preumplută prin rotirea acestuia în sensul acelor de ceasornic până simțiți rezistență.	F 	
• Îndepărtați capacul seringii de pe seringă preumplută prin îndoirea acestuia în jos până la ruperea perforațiilor. Nu atingeți vârful seringii de sub capacul seringii. Dacă atingeți vârful seringii, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați. În cazul în care capacul seringii este desprins sau lipsește, nu folosiți seringă preumplută.	G 	
• Răsuciți în siguranță seringă preumplută pe adaptorul pentru flacon până când simțiți rezistență.	H 	
4. Reconstituiți pulberea cu solventul • Țineți seringă preumplută ușor înclinată orientată în jos spre flacon. • Apăsați pistonul pentru a injecta toată cantitatea de solvent în flacon.	I 	
• Păstrați pistonul apăsat și rotiți ușor flaconul până când toată pulberea este dizolvată. Nu agitați flaconul pentru că se poate produce spumă. • Verificați soluția reconstituită. Aceasta trebuie să fie limpede până la slab opalescentă (ușor neclară). Dacă observați particule vizibile sau modificări de culoare, nu o folosiți. În acest caz, folosiți un produs nou.	J 	
Se recomandă folosirea NovoEight imediat după reconstituire. Dacă se păstrează, este posibil ca medicamentul să nu mai fie steril și poate cauza infecții. Dacă nu puteți utiliza imediat soluția reconstituită de NovoEight, aceasta trebuie utilizată în		

următoarele 4 ore dacă este păstrată la temperatura camerei sau până la 40°C și în următoarele 24 ore dacă este păstrată la 2°C - 8°C. Păstrați produsul reconstituit în flacon.

**Soluția reconstituită de NovoEight nu trebuie congelată sau păstrată în seringi.
Nu păstrați soluția fără sfatul medicului dumneavoastră.**

Păstrați soluția reconstituită de NovoEight protejată de expunerea directă la lumină.



Dacă doza recomandată dumneavoastră necesită mai mult de un flacon, repetați pașii A până la J cu flacoane suplimentare, adaptoare pentru flacon și seringi preumplute până atingeți doză necesară.

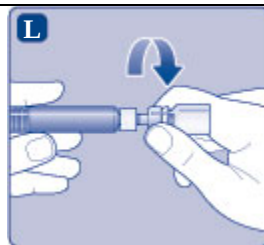
- **Păstrați pistonul apăsător complet.**
- **Întoarceți seringă** cu flaconul în sus.
- **Nu mai apăsați pistonul și lăsați-l să se deplaseze înapoi** singur până când soluția reconstituită umple seringă.
- **Trageți pistonul ușor în jos** pentru a trage soluția reconstituită în seringă.
- **În cazul în care aveți nevoie doar de o parte din soluția reconstituită din flacon, folosiți gradațiile de pe seringă pentru a observa ce cantitate de soluție retrageți din flacon, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**

Dacă, în orice moment, apare prea mult aer în seringă, injectați aerul înapoi în flacon.

- În timp ce țineți flaconul în poziția cu susul în jos, **loviți ușor seringă** pentru a permite bulelor de aer să se ridice la suprafață.
- **Împingeți pistonul încet** până ce seringă rămâne fără bule de aer.



- **Deșurubați adaptorul** din flacon.
- **Nu atingeți vârful seringii.** Dacă atingeți vârful seringii, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați.



5. Injectați soluția reconstituită

NovoEight este acum pregătit pentru a fi injectat în vena dumneavoastră.

- Injectați soluția reconstituită așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.
- Injectați încet timp de 2 până la 5 minute.

- Nu amestecați NovoEight cu orice alta perfuzie intravenoasă sau alte medicamente.

Injectarea NovoEight prin conectori pentru catetere intravenoase fără ace (i.v.)

Precauții: Seringa preumplută este din sticlă și este proiectată pentru a fi compatibilă cu conexiuni standard cu filet. Unii conectori fără ac, care au un vârf intern s-au dovedit a fi incompatibili cu aceste seringi preumplute. Această incompatibilitate poate să împiedice administrarea medicamentului și/sau să conducă la deteriorarea conectorului fără ac.

Injectarea soluției într-un dispozitiv de acces venos central (DAVC) cum este cateterul venos central sau un port subcutanat.

- Utilizați o tehnică curată, fără germeni (aseptică). Urmați instrucțiunile și recomandările medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru utilizarea corectă a conectorului și DVAC.
- Pentru injectarea prin DAVC este necesară o seringă de plastic, sterilă, de 10 ml, pentru aspirarea soluției reconstituite. Acest pas se efectuează imediat după pasul J.
- Dacă DAVC trebuie spălat înainte sau după injectarea NovoEight, folosiți clorură de sodiu 9 mg/ml, soluție injectabilă.

Înlăturare

- **După injectare, înlăturați în condiții de siguranță** toată cantitatea nefolosită a soluției NovoEight, seringă cu sistemul de perfuzie, flaconul cu adaptor, și alte materiale reziduale conform instrucțiunilor de la farmacistul dumneavoastră.

Nu le aruncați împreună cu reziduurile menajere obișnuite.



Nu dezasamblați echipamentul înaintea înlăturării.

Nu refolosiți echipamentul.