

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI – FORMA ABREVIATĂ

Denumirea comercială a medicamentului: NovoEight® 250 UI, NovoEight® 500 UI, NovoEight® 1000 UI, NovoEight® 1500 UI, NovoEight® 2000 UI, NovoEight® 3000 UI, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. **Compoziția calitativă și cantitativă:** *NovoEight® 250 UI:* 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:* 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:* 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:* 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:* 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:* 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 (Ph. Eur). 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. Medicamentul conține 30,5 mg sodiu per flacon reconstituit. **Forma farmaceutică:** Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulbere sau pulberi friabile de culoare albă sau ușor gălbuie. Soluție injectabilă limpede și incoloră. **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. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul trebuie să fie sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei. **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. 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. Într-un studiu farmacocinetic cu doză unică la pacienții adulți, expunerea maximă (C_{max}) și expunerea totală (ASC) au crescut odată cu creșterea indicelui de masă corporală (IMC) care indică faptul că pot fi necesare ajustări ale dozei. Poate fi necesară o creștere a dozei pentru pacienții subponderali (IMC <18,5 kg/m²) și o scădere a dozei pentru pacienții supraponderali (IMC ≥30 kg/m²), dar nu există date suficiente pentru a recomanda ajustări specifice ale dozei. 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). 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. **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 plasmatice date de activitate (în % din nivelul normal sau în UI/dl) pentru intervalul de timp respectiv. **Recomandări pentru stabilirea dozelor în cazul episoadelor de sângerare și al intervențiilor chirurgicale:** Hemartroză incipientă, sângerări musculare sau la nivelul cavității bucale: Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl): 20-40 (Se repetă administrarea 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 hematome: Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl): 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: Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl): 60-100 (Se repetă administrarea în perfuzie la intervale de 8-24 de ore până la

eliminarea riscului). Intervenții chirurgicale minore, inclusiv extracții dentare: Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl): 30-60 (La intervale de 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la obținerea vindecării). Intervenții chirurgicale majore: Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl): 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. **Intervenții chirurgicale:** Există experiență limitată privind utilizarea în intervențiile chirurgicale la copii și adolescenți. **Vârșnici:** 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. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Reacție alergică cunoscută la proteinele provenite de la hamster. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. **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 precoce 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 50 de zile de expunere dar continuă de-a lungul vieții, cu toate că riscul este mai scăzut. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel cazurile cu titru scăzut 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 ineficient și să se ia în calcul alte opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie ghidat de medici cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie și inhibitori împotriva factorului VIII. **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. 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. **Copii și adolescenți:** Atenționările și precauțiile prezentate se referă la adulți, dar și la copii și adolescenți. **Observații referitoare la excipienți:** Acest medicament conține 30,5 mg sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Nu au fost raportate interacțiuni ale produselor cu factor de coagulare VIII uman (ADNr) cu alte medicamente. **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 al lactației decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul. **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. **Reacții adverse:** 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, neliște, 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®. 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: **Frecvență în PTA (Pacienți tratați anterior):** Mai puțin frecvente: inhibare a factorului VIII, insomnie, cefalee, amețeli, senzații de arsură, tahicardie sinusală, infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, limfedem, hiperemie, erupție cutanată tranzitorie, keratoză lichenoidă, senzație de arsură a pielii, rigiditate musculo-scheletică, artropatie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, fatigabilitate,

bufeuri, edem periferic, pirexie, creșterea frecvenței cardiace, contuzii; Frecvente: reacții la locul injectării, enzime hepatice crescute, administrarea incorectă a dozei. *Frecvență în PNA (Pacienți netratați anterior):* Frecvente: eritem facial tranzitoriu, tromboflebită superficială, erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă, hemartroză, hemoragie musculară, tuse, pirexie, eritem la locul cateterului, anticorpi anti Factor VIII pozitivi, vărsături, reacție legată de perfuzie, tromboză în dispozitiv; Foarte frecvente: inhibare a factorului VIII. *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. *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 46 de reacții adverse la 33 din 60 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 92,3% din total și 93,8% din inhibitorii de titru înalt confirmați. Nu s-a asociat semnificativ alți factori cu dezvoltarea inhibitorilor. **Supradozaj:** Nu s-au raportat simptome de supradozaj asociate administrării de factor de coagulare VIII recombinant. **Lista excipienților:** Pulbere: Clorură de sodiu, L-histidină, Zahăr, Polisorbit 80, L-metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu și Acid clorhidric, pentru ajustarea pH-ului. **Solvent:** Clorură de sodiu, Apă pentru preparate injectabile. **Incompatibilități:** În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. **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 (≤ 30°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 (≤30°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 (≤30°C) sau până la 40°C pentru mai mult de 4 ore trebuie eliminat. **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 (≤30°C) sau până la 40°C și condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire. **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). **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. **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. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemarca. **Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației:** Data primei autorizări: 13 Noiembrie 2013. Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 Iulie 2018. **Data revizuirii textului:** 10/2020.

NovoEight® se eliberează pe bază de prescripție medicală PR.

Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați RCP complet, disponibil la cerere.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Novo Nordisk Farma SRL la adresa de email: safetyro@novonordisk.com sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.