

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 250 UI pó e solvente para solução injetável
NovoEight 500 UI pó e solvente para solução injetável
NovoEight 1000 UI pó e solvente para solução injetável
NovoEight 1500 UI pó e solvente para solução injetável
NovoEight 2000 UI pó e solvente para solução injetável
NovoEight 3000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoEight 250 UI pó e solvente para solução injetável.

Cada frasco para injetáveis com o pó contém nominalmente 250 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

Após a reconstituição, NovoEight contém aproximadamente 62,5 UI/ml de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

NovoEight 500 UI pó e solvente para solução injetável.

Cada frasco para injetáveis com o pó contém nominalmente 500 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

Após a reconstituição, NovoEight contém aproximadamente 125 UI/ml de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

NovoEight 1000 UI pó e solvente para solução injetável.

Cada frasco para injetáveis com o pó contém nominalmente 1000 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

Após a reconstituição, NovoEight contém aproximadamente 250 UI/ml de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

NovoEight 1500 UI pó e solvente para solução injetável.

Cada frasco para injetáveis com o pó contém nominalmente 1500 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

Após a reconstituição, NovoEight contém aproximadamente 375 UI/ml de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

NovoEight 2000 UI pó e solvente para solução injetável.

Cada frasco para injetáveis com o pó contém nominalmente 2000 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

Após a reconstituição, NovoEight contém aproximadamente 500 UI/ml de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

NovoEight 3000 UI pó e solvente para solução injetável.

Cada frasco para injetáveis com o pó contém nominalmente 3000 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

Após a reconstituição, NovoEight contém aproximadamente 750 UI/ml de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa.

A potência (UI) é determinada através do doseamento cromogénico da Farmacopeia Europeia (*Ph. Eur*). A atividade específica de NovoEight é, aproximadamente, 8.300 UI/mg de proteína.

O turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN)) é uma proteína purificada que tem 1.445 aminoácidos, com uma massa molecular de, aproximadamente, 166 kDa. É produzido por tecnologia de ADN recombinante em células do ovário de hamster Chinês (OHC) e é preparado sem a adição de qualquer derivado de proteína humana ou animal no processo de cultura celular, purificação ou formulação final.

O turoctocog alfa é um fator VIII da coagulação humana (rADN) com o domínio B truncado (domínio B consiste em 21 aminoácidos do domínio B *wild type*), sem quaisquer outras modificações na sequência do aminoácido.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 30,5 mg de sódio por frasco reconstituído.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó branco ou ligeiramente amarelado ou massa friável.

Solução injetável límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII).

NovoEight pode ser utilizado em todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação adequada dos níveis de fator VIII para orientação da dose a ser administrada e a frequência da repetição das injeções. A resposta individual dos doentes ao fator VIII pode variar, o que é demonstrado por diferentes semividas e níveis de recuperação. Podem ser necessários ajustes da dose com base no peso corporal em doentes com baixo peso ou excesso de peso. Num estudo farmacocinético de dose única em doentes adultos, a

exposição máxima (C_{max}) e a exposição total (AUC) aumentaram com o aumento do índice de massa corporal (IMC), indicando que podem ser necessários ajustes da dose. Pode ser necessário um aumento da dose em doentes com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) e pode ser necessária uma diminuição da dose em doentes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), contudo não existem dados suficientes para recomendar ajustes de dose específicos, ver secção 5.2).

No caso de grandes intervenções cirúrgicas, em particular, é indispensável a monitorização exata da terapêutica de substituição, através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático).

Quando se utiliza um ensaio coagulimétrico *one-stage in vitro* do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) para determinar a atividade do fator VIII em amostras de sangue de doentes, os resultados da atividade plasmática do fator VIII podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente da aPTT, como pela referência padrão utilizada no ensaio. Além disso, pode também haver discrepâncias significativas entre os resultados obtidos com o ensaio coagulimétrico *one-stage* com a aPTT e o ensaio cromogénico de acordo com a Farmacopeia Europeia (*Ph. Eur.*). Isto é importante, especialmente quando há mudança de laboratório e/ou dos reagentes utilizados no ensaio.

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência em fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o atual padrão da OMS para os medicamentos de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (relativa ao nível de plasma humano normal) quer em Unidades Internacionais (relativas ao Padrão Internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade do fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento “On-demand”

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no conhecimento empírico de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática do fator VIII em 2 UI/dl. A dose necessária é determinada utilizando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal (kg) x aumento desejado de fator VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas para a eficácia clínica em cada caso individual.

No caso dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deverá diminuir para valores inferiores aos do nível de atividade plasmática (em % do normal ou UI/dl) no período correspondente. O quadro seguinte pode ser utilizado como orientação para determinar as doses nos episódios hemorrágicos e nas cirurgias:

Quadro 1 Orientação para a determinação das doses nos episódios hemorrágicos e nas cirurgias

Grau de hemorragia/Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator FVIII necessário (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas)/Duração da terapêutica (dias)
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20–40	Repetir cada 12 a 24 horas, pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar resolvido, indicado pelo desaparecimento da dor, ou até à cicatrização
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30–60	Repetir a perfusão cada 12–24 horas durante 3–4 dias ou mais, até resolução da dor e da incapacidade funcional aguda
Hemorragias que coloquem a vida em perigo	60–100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas, até resolução da ameaça
<u>Cirurgia</u>		
<i>Pequena cirurgia, incluindo extração dentária</i>	30–60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até à cicatrização
<i>Grande cirurgia</i>	80–100 (pré e pós-operatório)	Repetir a perfusão cada 8–24 horas, até adequada cicatrização da ferida, seguida de terapêutica durante, pelo menos, mais 7 dias, para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl)

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo da hemorragia em doentes com hemofilia A grave. As doses habitualmente recomendadas são 20–40 UI de fator VIII por kg de peso corporal cada dois dias ou 20–50 UI de fator VIII por kg de peso corporal 3 vezes por semana. Em adultos e adolescentes (>12 anos) pode aplicar-se um regime menos frequente (40–60 UI/kg a cada 3 dias ou duas vezes por semana). Em alguns casos, especialmente nos doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas.

Cirurgia

A experiência na cirurgia em doentes pediátricos é limitada.

Idosos

Não existe experiência em doentes >65 anos.

População pediátrica

Para a profilaxia a longo prazo da hemorragia em doentes com idade inferior a 12 anos, são recomendadas doses de 25–50 UI de fator VIII por kg de peso corporal cada dois dias ou 25–60 UI

de fator VIII por kg de peso corporal 3 vezes por semana. Para os doentes pediátricos com idade acima dos 12 anos, as recomendações posológicas são as mesmas dos adultos.

Modo de administração

Administrar por via intravenosa.

A velocidade de perfusão recomendada para NovoEight é de 1–2 ml/min. A velocidade deve ser determinada pelo nível de conforto do doente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida às proteínas de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

É possível que se verifiquem reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com NovoEight. O medicamento contém vestígios de proteínas de hamster, as quais, em alguns doentes, podem causar reações alérgicas. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser advertidos para interromperem a utilização do medicamento imediatamente e contactarem o seu médico. Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea com prurido, urticária generalizada, opressão torácica, respiração sibilante, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, devem ser seguidas as atuais práticas clínicas padrão para o tratamento do choque.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII é uma complicaçāo conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são, geralmente, imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas mantendo-se ao longo da vida, embora o risco seja pouco provável.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores de título baixo um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, todos os doentes tratados com medicamentos com fator VIII da coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e exames laboratoriais apropriados. Se os níveis esperados de atividade plasmática do fator VIII não forem alcançados ou se a hemorragia não for controlada com

uma dose adequada, devem ser feitas análises para determinar a presença de um inibidor do fator VIII. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. O tratamento destes doentes deve ser feito por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e de inibidores do fator VIII.

Eventos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovascular, a terapêutica de substituição com o FVIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deverá ser considerado o risco de complicações relacionadas com o DAVC, incluindo infecções locais, bactériemia e trombose no local do cateter.

É altamente recomendável que sempre que NovoEight seja administrado a um doente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados, de modo a que seja mantida uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções descritas aplicam-se a adultos e crianças.

Considerações relacionadas com os excipientes

Este medicamento contém 30,5 mg de sódio por frasco reconstituído, equivalente a 1,5% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2,0 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas interações entre medicamentos que contêm fator VIII da coagulação humana (rADN) e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos de reprodução animal com NovoEight. Dada a rara ocorrência de hemofilia A em mulheres, não existe experiência quanto à utilização do fator VIII durante a gravidez e a amamentação. Assim, o fator VIII só deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação quando claramente indicado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

NovoEight não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (as quais podem incluir angioedema, sensação de queimadura e de picada no local da perfusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleias, erupções cutâneas com prurido, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, opressão torácica, formigueiro, vômitos, respiração sibilante) têm sido observadas raramente e podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Em casos muito raros, foi observado o desenvolvimento de anticorpos à proteína de hamster, com reações de hipersensibilidade correspondentes.

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo NovoEight. Se ocorrerem estes inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro apresentado a seguir está de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA (grupo SOC e nível PT).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Quadro 2 Frequência de reações adversas medicamentosas em ensaios clínicos

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência ^a em PTPs	Frequência ^a em PUPs	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes ^b	Muito frequentes ^b	Inibição do fator VIII
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes		Insónia
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes		Cefaleia, tonturas, sensação de queimadura
Cardiopatias	Pouco frequentes		Taquicardia sinusal, enfarte agudo do miocárdio
Vasculopatias	Pouco frequentes		Hipertensão, linfoedema, hiperemia
		Frequentes	Rubor, tromboflebite superficial
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Frequentes	Erupção cutânea, Erupção cutânea eritematosa
	Pouco frequentes		Erupção cutânea, queratose liquenóide, sensação de pele queimada
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes		Rigidez musculoesquelética, artropatia, dores nas extremidades, dor musculoesquelética
		Frequentes	Hemartrose, Hemorragia muscular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Frequentes	Tosse
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes		Reações no local de injeção ^c
		Frequentes	Febre, Eritema no local do

			cateter
	Pouco frequentes		Fadiga, sensação de calor, edema periférico, pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes		Enzimas hepáticas aumentadas ^d
		Frequentes	Anticorpo anti-fator VIII positivo
	Pouco frequentes		Frequência cardíaca aumentada
Doenças gastrointestinais		Frequentes	Vómitos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes		Administração de dose incorreta
		Frequentes	Reação relacionada com a perfusão
	Pouco frequentes		Contusão
Problemas com a utilização do produto		Frequentes	Trombose originada pelo dispositivo

- a Calculada com base no número total de doentes únicos em todos os ensaios clínicos (301), dos quais 242 foram doentes previamente tratados (PTPs) e 60 foram doentes não tratados previamente (PUPs).
- b A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave.
- c O quadro de reações no local de injeção inclui eritema no local de injeção, extravasão no local de injeção e prurido no local de injeção.
- d As enzimas hepáticas aumentadas incluem a alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama-glutamiltransferase e bilirrubina.

Descrição de reações adversas selecionadas

Durante todos os ensaios clínicos com NovoEight em doentes previamente tratados, foram notificadas, no total, 35 reações adversas em 23 de 242 doentes tratados com NovoEight. As reações adversas notificadas mais frequentemente foram reações no local de injeção, administração de dose incorreta e enzimas hepáticas aumentadas. Das 35 reações adversas, 2 foram notificadas em 1 de 31 doentes com idade inferior a 6 anos, nenhuma foi notificada em doentes dos 6 a ≤12 anos de idade, 1 foi notificada em 1 de 24 doentes (12 a <18 anos de idade) e 32 foram notificadas em 21 de 155 adultos(≥18 anos).

População pediátrica

Em ensaios clínicos que envolveram 63 doentes pediátricos entre 0 e 12 anos de idade, previamente tratados, e 24 adolescentes entre os 12 e os 18 anos de idade com hemofilia A grave, não foi observada qualquer diferença no perfil de segurança de NovoEight entre os doentes pediátricos e os adultos.

No ensaio com os doentes não tratados previamente, entre os 0 e os 6 anos de idade, foi notificado um total de 46 reações adversas em 33 de 60 doentes expostos a NovoEight. A reação adversa notificada com maior frequência foi a inibição do fator VIII, ver a secção 4.4. Foram identificadas mutações genéticas de alto risco em 92,3% do total e em 93,8% dos inibidores de título elevado confirmados. Nenhum outro fator foi significativamente associado ao desenvolvimento de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados sintomas de sobredosagem com o fator VIII da coagulação recombinante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator VIII da coagulação do sangue, código ATC: B02BD02.

Mecanismo de ação

NovoEight contém turoctocog alfa, um fator VIII humano da coagulação (rADN), com um domínio B truncado. Esta glicoproteína tem a mesma estrutura do fator VIII humano quando ativado, e modificações pós-translacionais semelhantes às da molécula derivada do plasma. O local de sulfatação da tirosina presente em Tir1680 (comprimento total original), que é importante para a ligação ao fator von Willebrand, foi detetado como estando completamente sulfatado na molécula de turoctocog alfa. Quando administrado em perfusão a um doente com hemofilia, o fator VIII liga-se ao Fator von Willebrand endógeno que se encontra na circulação sanguínea do doente. O complexo fator VIII/fator von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. O fator VIII ativado age como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina, podendo, assim, formar-se um coágulo. A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, devido à diminuição dos níveis de fator VIII:C, e resulta em profusas hemorragias das articulações, músculos ou órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de um trauma accidental ou cirúrgico. Com a terapêutica de substituição, os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo, assim, uma correção temporária da deficiência do fator e da tendência hemorrágica.

É de referir que, a taxa anual de hemorragia (TAH) não é comparável entre diferentes concentrados de fator e entre diferentes estudos clínicos.

Eficácia clínica

Foram realizados quatro ensaios multicéntricos, abertos, não controlados para avaliar a segurança e eficácia de NovoEight na prevenção e tratamento de hemorragias e durante a cirurgia em doentes com hemofilia A grave (atividade do FVIII $\leq 1\%$). Três destes ensaios foram realizados em doentes previamente tratados e o quarto em doentes não tratados previamente. Os ensaios incluíram 298 doentes expostos; 175 doentes adolescentes ou adultos sem inibidores, a partir dos 12 anos de idade (≥ 150 dias de exposição), 63 doentes pediátricos previamente tratados sem inibidores, com idade inferior a 12 anos (≥ 50 dias de exposição) e 60 doentes não tratados previamente abaixo dos 6 anos de idade.

188 dos 238 doentes previamente tratados continuaram na extensão do ensaio de segurança. O tratamento com NovoEight demonstrou ser seguro e teve o efeito hemostático e preventivo pretendido.

Das 3.293 hemorragias que foram notificadas, observadas em 298 doentes, 2.902 (88,1%) das hemorragias foram controladas com 1–2 perfusões de NovoEight.

Quadro 3 Consumo de NovoEight e taxas de sucesso hemostático em doentes não tratados previamente (PUPs) e em doentes previamente tratados (PTPs)

	Crianças mais novas (0 – <6 anos) PUPs	Crianças mais novas (0 – <6 anos) PTPs	Crianças mais velhas (6 – <12 anos) PTPs	Adolescentes (12 – <18 anos) PTPs	Adultos (≥18 anos) PTPs	Total
Número de doentes	60	31	32	24	151	298
Dose utilizada para prevenção por doente (UI/kg PC) Média (DP) Min ; Máx	45,2 (14,4) 4,5 ; 363,8	41,5 (8,1) 3,4 ; 196,3	38,4 (9,4) 3,2 ; 62,5	28,5 (9,3) 17,4 ; 73,9	28,5 (8,3) 12,0 ; 97,4	32,8 (10,9) 3,2 ; 363,8
Dose utilizada para tratamento da hemorragia (UI/kg PC) Média (DP) Min ; Máx	43,6 (15,2) 11,9 ; 118,9	44,0 (12,6) 21,4 ; 193,8	40,4 (10,5) 24,0 ; 71,4	29,3 (10,3) 12,4 ; 76,8	35,0 (12,3) 6,4 ; 104,0	37,5 (13,4) 6,4 ; 193,8
Taxa de sucesso ^a %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

PC: Peso corporal, DP: Desvio padrão

^aO sucesso é definido como 'Excelente' ou 'Bom'.

Os dados clínicos pré-autorização foram corroborados por um estudo de segurança pós-autorização não intervencional, realizado com o objetivo de fornecer documentação adicional sobre a imunogenicidade, e eficácia e segurança de NovoEight na prática clínica de rotina. No total, 68 doentes tratados previamente (>150 DE), dos quais 14 doentes tinham <12 anos e 54 doentes tinham ≥12 anos, receberam tratamento *on-demand* (N=5) ou profilático (N=63), num total de 87,8 doentes ano e 8.967 DE.

Cirurgia

Foi realizado um total de 30 cirurgias em 25 doentes, das quais 26 foram grandes cirurgias e 4 foram pequenas cirurgias. A hemostase foi bem sucedida em todas as cirurgias e não foram notificadas quaisquer falências do tratamento.

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imunitária (ITI) em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores contra o fator VIII. Durante o ensaio clínico em doentes não tratados previamente, 21 doentes foram tratados com ITI e 18 doentes (86%) completaram a ITI com resultados negativos quanto à presença de inibidores.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos (PK) com NovoEight foram realizados após a administração intravenosa de 50 UI/kg de NovoEight em doentes com hemofilia A grave (FVIII \leq 1%), previamente tratados. A análise das amostras de plasma foi efetuada utilizando o ensaio coagulimétrico *one-stage* e o ensaio cromogénico.

O resultado do doseamento de NovoEight nos doseamentos de FVIII:C foi avaliado e comparado com um medicamento com FVIII recombinante completo, já comercializado. O estudo demonstrou terem sido obtidos resultados comparáveis e consistentes para ambos os medicamentos e que NovoEight pode ser quantificado de forma fiável no plasma, sem necessidade de um padrão separado de NovoEight.

Os parâmetros farmacocinéticos da dose única de NovoEight encontram-se descritos no Quadro 4 para o ensaio coagulimétrico *one-stage* e no Quadro 5 para o ensaio cromogénico.

Quadro 4 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de NovoEight (50 UI/kg), por idade - ensaio coagulimétrico *one-stage* - Média (DP)

Parâmetro	0 – <6 anos	6 – <12 anos	\geq 12 anos
	n=14	n=14	n=33
Recuperação incremental (UI/dl)/(UI/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((UI*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t _{1/2} (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V _{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C _{max} (UI/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Tempo médio de permanência (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Abreviaturas: AUC = área sob o perfil de tempo de atividade do fator VIII; CL = depuração; t_{1/2} = semivida terminal; V_{ss} = volume de distribuição no estado estacionário; C_{max} = atividade máxima do fator VIII.

Quadro 5 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de NovoEight (50 UI/kg), por idade - ensaio coagulimétrico - Média (DP)

Parâmetro	0 – <6 anos	6 – <12 anos	\geq 12 anos
	n=14	n=14	n=33
Recuperação incremental (UI/dl)/(UI/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((UI*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t _{1/2} (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V _{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{max} (UI/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Tempo médio de permanência (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Abreviaturas: AUC = área sob o perfil de tempo de atividade do fator VIII; CL = depuração; t_{1/2} = semivida terminal; V_{ss} = volume de distribuição no estado estacionário; C_{max} = atividade máxima do fator VIII.

Os parâmetros farmacocinéticos foram comparáveis entre os doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos e os doentes pediátricos entre os 6 e os 12 anos de idade. Foi observada uma variação dos parâmetros farmacocinéticos de NovoEight entre doentes pediátricos e doentes adultos. A depuração mais elevada e a $t_{1/2}$ mais baixa observadas nos doentes pediátricos, comparativamente aos doentes adultos com hemofilia A, pode dever-se, em parte, ao conhecido maior volume plasmático por quilograma de peso corporal nos doentes mais jovens.

Foi realizado um ensaio farmacocinético de dose única (50 UI/kg) em 35 doentes hemofílicos (≥ 18 anos de idade) em diferentes classes de IMC. A exposição máxima (C_{max}) e a exposição total (AUC) aumentam com o aumento do IMC, indicando que podem ser necessários ajustes da dose em doentes com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) e em doentes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ver secção 4.2.

Quadro 6 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de NovoEight (50 UI/kg), por classes de IMC^a – Ensaio coagulimétrico one-stage – Média (DP)

Parâmetro PK	Baixo peso N=5	Peso Normal N=7	Excesso de peso N=7	Obesidade de classe I N=7	Obesidade de classe II/III N=7
Recuperação incremental (UI/dl)/(UI/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3)	2,6 (0,3)
AUC ((UI*h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
$t_{1/2}$ (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V_{ss} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C_{max} (UI/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Tempo médio de permanência (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

^a Classes de IMC: Baixo peso: $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, Peso normal: $IMC 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$, Excesso de peso: $IMC 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, Obesidade de Classe I: $IMC 30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$, Obesidade de Classe II/III: $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Quadro 7 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de NovoEight (50 UI/kg), por classes de IMC^a – Ensaio cromogénico – Média (DP)

Parâmetro PK	Baixo peso N=5	Peso normal N=7	Excesso de peso N=9	Obesidade de classe I N=7	Obesidade de classe II/III N=7
Recuperação incremental (UI/dl)/(UI/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((UI*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
$t_{1/2}$ (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V_{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C_{max} (UI/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Tempo médio de permanência (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a Classes de IMC: Baixo peso: IMC <18,5 kg/m², Peso normal: IMC 18,5-24,9 kg/m², Excesso de peso: IMC 25-29,9 kg/m², Obesidade de Classe I: IMC 30-34,9 kg/m², Obesidade de Classe II/III: IMC ≥35 kg/m².

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Cloreto de sódio
L-histidina
Sacarose
Polisorbato 80
L-metionina
Cloreto de cálcio di-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Solvente:

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Antes da primeira abertura do frasco para injetáveis:

30 meses, quando conservado num frigorífico (2°C–8°C).

Durante o prazo de validade, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses
ou
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Uma vez retirado do frigorífico, o medicamento não deve ser reposto no frigorífico.

O início do período de conservação e a temperatura à qual o medicamento é conservado devem ser registados na embalagem do medicamento.

Após a reconstituição:

Foi demonstrada uma estabilidade química e física durante:

- 24 horas conservado a 2°C – 8°C
- 4 horas conservado a 30°C, para o medicamento que tenha sido mantido a temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses
- 4 horas conservado até 40°C, para o medicamento que tenha sido mantido acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem exceder os mencionados acima, a não ser que a reconstituição tenha sido feita em condições controladas e validadas de assepsia.

Qualquer medicamento reconstituído não utilizado que tenha sido conservado à temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) ou até 40°C durante mais de 4 horas, deve ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para informações sobre a conservação à temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) ou até 40°C e condições de conservação após a reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem de NovoEight 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI e 3000 UI, pó e solvente para solução injetável, contém:

- 1 frasco para injetáveis em vidro (tipo I) com o pó e uma rolha de borracha em clorobutil
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis esterilizado, para a reconstituição
- 1 seringa pré-cheia com 4 ml de solvente, com um dispositivo de segurança (polipropileno), um êmbolo de borracha (bromobutil) e uma cápsula da seringa com uma rolha (bromobutil)
- 1 haste do êmbolo (polipropileno).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

NovoEight destina-se a ser administrado por via intravenosa após a reconstituição do pó com o solvente fornecido na seringa. Após a reconstituição, a solução tem um aspeto límpido ou ligeiramente opalescente. Não utilize soluções com um aspeto turvo ou com depósitos.

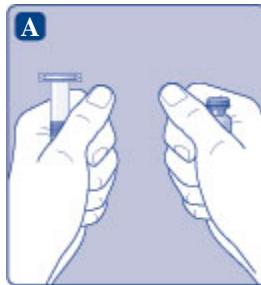
Também irá necessitar de um kit de perfusão (tubos e agulha *butterfly*), compressas de álcool esterilizadas, compressas de gaze e pensos. Estes materiais não estão incluídos na embalagem de NovoEight.

Utilize sempre uma técnica assética.

Reconstituição

A)

Retire da embalagem o frasco para injetáveis, o adaptador para o frasco e a seringa pré-cheia. Mantenha a haste do êmbolo dentro da embalagem sem lhe tocar. Deixe que o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia atinjam a temperatura ambiente. Isso pode ser feito mantendo o frasco e a seringa nas mãos até os sentir à mesma temperatura das suas mãos. Não utilize qualquer outro meio para aquecer o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia.



B)

Retire a cápsula plástica do frasco para injetáveis. Se a cápsula plástica estiver solta ou não existir, não utilize o frasco para injetáveis. Limpe a rolha de borracha do frasco para injetáveis com uma compressa esterilizada com álcool e deixe secar ao ar durante alguns segundos antes de usar.



C)

Retire o papel de proteção do adaptador para os frascos para injetáveis. Se o papel de proteção não estiver completamente colocado ou se estiver rasgado, não utilize o adaptador para os frascos para injetáveis. Não tire o adaptador para fora da cápsula de proteção com os dedos.



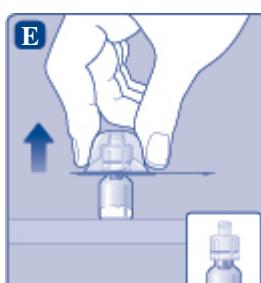
D)

Vire a cápsula de proteção para baixo e insira o adaptador no frasco para injetáveis. Depois de colocado, não retire o adaptador do frasco para injetáveis.



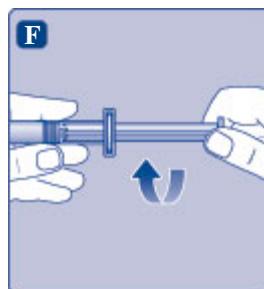
E)

Aperte ligeiramente a cápsula de proteção com o polegar e o dedo indicador, conforme é demonstrado. Retire a cápsula de proteção do adaptador para os frascos para injetáveis.



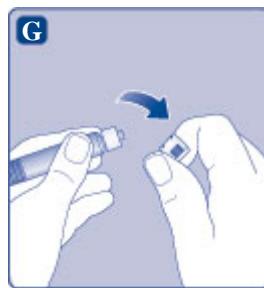
F)

Pegue na haste do êmbolo pela extremidade mais larga e ligue-a imediatamente à seringa, enroscando-a, no sentido horário, ao êmbolo que se encontra dentro da seringa pré-cheia, até sentir resistência.



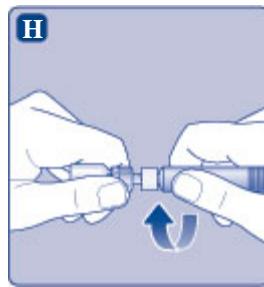
G)

Retire a cápsula da seringa pré-cheia dobrando-a para baixo até partir pela parte perfurada. Não toque na ponta da seringa que se encontra sob a cápsula.



H)

Enrosque firmemente a seringa pré-cheia no adaptador para os frascos para injetáveis até sentir resistência.



I)

Segure a seringa pré-cheia ligeiramente inclinada, com o frasco para injetáveis em baixo. Pressione a haste do êmbolo para injetar todo o solvente para dentro do frasco para injetáveis.



J)

Mantenha a haste do êmbolo pressionada e rode lentamente o frasco para injetáveis até todo o pó estar dissolvido. Não agite o frasco, dado que a agitação provocará espuma.



Recomenda-se que NovoEight seja utilizado imediatamente após a reconstituição. Para informação sobre as condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

Se for necessário uma dose maior, repita os passos de A a J com frascos para injetáveis, adaptadores para frascos para injetáveis e seringas pré-cheias adicionais.

Administração da solução reconstituída

K)

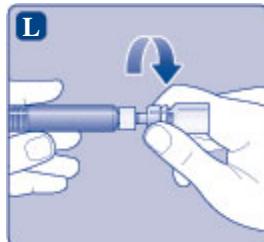
Mantenha a haste do êmbolo completamente pressionada. Pegue na seringa com o frasco para injetáveis virado para baixo. Pare de pressionar a haste do êmbolo e deixe-a recuar por si própria à medida que a solução reconstituída enche a seringa. Puxe a haste do êmbolo ligeiramente para baixo, para introduzir a solução reconstituída na seringa.

Caso só seja necessária parte do frasco completo, utilize a escala na seringa para ver a quantidade de solução reconstituída que é retirada, de acordo com as indicações do seu médico ou enfermeiro.

Enquanto mantém o frasco para injetáveis virado para baixo, dê pequenos toques na seringa para deixar que eventuais bolhas de ar subam para o topo. Pressione lentamente a haste do êmbolo até desaparecerem todas as bolhas de ar.

L)

Desenrosque o adaptador com o frasco para injetáveis.



NovoEight encontra-se agora pronto para ser administrado. Selecione um local adequado e injete NovoEight lentamente numa veia durante um período de 2-5 minutos.

Eliminação

Após a injeção, elimine de forma segura toda a solução de NovoEight não utilizada, a seringa com o kit de perfusão, o frasco para injetáveis com o adaptador para o frasco e outros resíduos de acordo com as instruções do farmacêutico.

Não deite fora com o lixo doméstico.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de novembro de 2013
Data da última renovação: 30 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Reino Unido

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E
EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 250 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de NovoEight contém aproximadamente 62,5 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polisorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio dihidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo e um adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Durante a conservação, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses **ou**
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Retirado do frigorífico: _____ Conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Conservado entre 30°C a 40°C _____

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/888/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NovoEight 250 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

NovoEight 250 UI pó para solução injetável

turoctocog alfa

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 500 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de NovoEight contém aproximadamente 125 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polisorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio dihidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo e um adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Durante a conservação, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses **ou**
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Retirado do frigorífico: _____ Conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Conservado entre 30°C a 40°C _____

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/888/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NovoEight 500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

NovoEight 500 UI pó para solução injetável

turoctocog alfa

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 1000 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de NovoEight contém aproximadamente 250 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polisorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio dihidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo e um adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Durante a conservação, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses **ou**
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Retirado do frigorífico: _____ Conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Conservado entre 30°C a 40°C _____

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/888/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NovoEight 1000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

NovoEight 1000 UI pó para solução injetável

turoctocog alfa

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 1500 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de NovoEight contém aproximadamente 375 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polisorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio dihidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo e um adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Durante a conservação, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses **ou**
- acima da temperatura ambiente (30°C ate 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Retirado do frigorífico: _____ Conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Conservado entre 30°C a 40°C _____

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/888/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NovoEight 1500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

NovoEight 1500 UI pó para solução injetável

turoctocog alfa

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1500 UI

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 2000 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de NovoEight contém aproximadamente 500 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polisorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio dihidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo e um adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Durante a conservação, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses **ou**
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Retirado do frigorífico: _____ Conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Conservado entre 30°C a 40°C _____

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/888/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NovoEight 2000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

NovoEight 2000 UI pó para solução injetável

turoctocog alfa

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2000 UI

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoEight 3000 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de NovoEight contém aproximadamente 750 UI de fator VIII da coagulação humana (rADN), turoctocog alfa após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloreto de sódio, L-histidina, sacarose, polisorbato 80, L-metionina, cloreto de cálcio dihidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo e um adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Durante a conservação, o medicamento pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses **ou**
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Retirado do frigorífico: _____ Conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ _____ Conservado entre 30°C a 40°C _____

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/888/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NovoEight 3000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

NovoEight 3000 UI pó para solução injetável

turoctocog alfa

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3000 UI

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para NovoEight

Cloreto de sódio a 9 mg/ml

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 ml

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NovoEight 250 UI pó e solvente para solução injetável

NovoEight 500 UI pó e solvente para solução injetável

NovoEight 1000 UI pó e solvente para solução injetável

NovoEight 1500 UI pó e solvente para solução injetável

NovoEight 2000 UI pó e solvente para solução injetável

NovoEight 3000 UI pó e solvente para solução injetável

turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN))

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é NovoEight e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar NovoEight
3. Como utilizar NovoEight
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar NovoEight
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NovoEight e para que é utilizado

NovoEight contém a substância ativa turoctocog alfa, fator VIII da coagulação humana. O fator VIII é uma proteína que se encontra naturalmente no sangue e que ajuda o sangue a coagular.

NovoEight é utilizado para tratar e prevenir hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) e pode ser usado em todos os grupos etários.

Nos doentes com hemofilia A, o fator VIII está em falta ou não atua adequadamente. NovoEight substitui este ‘fator VIII’ defeituoso ou em falta e ajuda o sangue a formar coágulos no local da hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar NovoEight

Não utilize NovoEight:

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia às proteínas do hamster.

Se alguma das situações acima se aplica a si, não utilize NovoEight. Se não tem a certeza, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar NovoEight.

Existe a rara possibilidade de poder ter uma reação anafilática (uma reação alérgica súbita e grave) a NovoEight. Os sinais iniciais de reações alérgicas são erupções na pele, erupções na pele com comichão, pápulas, comichão generalizada, inchaço dos lábios e da língua, dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito, sensação de mal-estar geral e tonturas.

Se ocorrer algum destes sintomas, pare imediatamente a injeção e contacte o seu médico.

Fale com o seu médico se lhe parecer que a hemorragia não está a ser controlada com a dose que está a receber, uma vez que pode haver diversas razões para esta situação. Algumas pessoas que utilizam este medicamento podem desenvolver anticorpos contra o fator VIII (também conhecidos por inibidores do fator VIII). Os inibidores do fator VIII reduzem a eficácia de NovoEight para prevenir ou controlar a hemorragia. Se tal acontecer, pode precisar de uma dose mais elevada de NovoEight ou de um medicamento diferente para controlar a sua hemorragia. Não aumente a dose total de NovoEight para controlar a sua hemorragia sem falar com o seu médico. Deve informar o seu médico se tiver sido anteriormente tratado com medicamentos com fator VIII, especialmente se desenvolveu inibidores, uma vez que pode haver um maior risco desta situação voltar a acontecer.

A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicaçāo conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem que o tratamento faça efeito, pelo que, no seu caso ou no caso da sua criança, serão cuidadosamente vigiados para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com NovoEight, informe o seu médico imediatamente.

Outros medicamentos e NovoEight

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

NovoEight não tem influência na sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

NovoEight contém sódio

Este medicamento contém 30,5 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/mesa) por frasco reconstituído. Isto é equivalente a 1,5% do consumo máximo de sódio na dieta para um adulto.

Fale com o seu médico se estiver a fazer uma dieta com um consumo de sódio controlado.

3. Como utilizar NovoEight

O tratamento com NovoEight será iniciado por um médico experiente no tratamento de doentes com hemofilia A. Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O médico irá calcular a sua dose. A dose irá depender do seu peso e da razão para a qual o medicamento está a ser usado.

Prevenção da hemorragia

A dose habitual de NovoEight é de 20 a 50 unidades internacionais (UI) por kg de peso corporal. A injeção é administrada a cada 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessárias injeções mais frequentes ou doses mais elevadas.

Tratamento da hemorragia

A dose de NovoEight é calculada dependendo do seu peso corporal e dos níveis de fator VIII a serem atingidos. Os níveis alvo de fator VIII dependerão da gravidade e da localização da hemorragia.

Utilização em crianças e adolescentes

NovoEight pode ser usado em crianças de todas as idades. Em crianças (com menos de 12 anos de idade) podem ser necessárias doses mais elevadas ou injeções mais frequentes. Os adolescentes (com mais de 12 anos de idade) podem utilizar a mesma dose dos adultos.

Como é administrado NovoEight

NovoEight é injetado através de injeção numa veia. Para mais informações ver ‘Instruções sobre como utilizar NovoEight’.

Se utilizar mais NovoEight do que deveria

Se utilizar mais NovoEight do que deveria, informe o seu médico ou vá ao hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar NovoEight

Se falhou a utilização de uma dose e não sabe como compensar esta falha, deve contactar o seu médico.

Se parar de utilizar NovoEight

Se parar de utilizar NovoEight pode já não estar protegido contra as hemorragias ou a hemorragia que tem pode não parar. Não pare de utilizar NovoEight sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Com este medicamento podem ocorrer os efeitos secundários descritos a seguir.

Se ocorrerem reações alérgicas súbitas e graves (reações anafiláticas) (muito raras), a injeção deve ser interrompida imediatamente. Deve contactar o seu médico imediatamente se sentir um dos seguintes sintomas iniciais:

- dificuldade em respirar, falta de ar e pieira

- aperto no peito
- inchaço dos lábios e da língua
- erupção na pele, erupção na pele com comichão, pápulas ou comichão generalizada
- tonturas e perda de consciência
- tensão arterial baixa (com pele pálida e fria, batimentos rápidos do coração).

Os sintomas graves, incluindo dificuldade em engolir ou respirar e face ou mãos vermelhas ou inchadas, requerem tratamento de emergência imediato.

Se tiver uma reação alérgica grave, o médico pode mudar o seu medicamento.

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) pode ser muito frequente (mais do que 1 em 10 doentes); no entanto, para os doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto lhe acontecer a si ou à sua criança, o medicamento pode deixar de fazer efeito e você ou a sua criança podem sofrer sangramentos persistentes. Se isto acontecer, deve contactar o seu médico imediatamente.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- análises ao sangue demonstrando alterações da função do fígado
- reações (vermelhidão e comichão) à volta do local onde injetou o medicamento

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes que não tenham sido previamente tratados com medicamentos com fator VIII

- vermelhidão da pele
- inflamação das veias
- sangramento entre as articulações
- sangramento no tecido muscular
- tosse
- vermelhidão à volta do local onde colocou o cateter
- vômitos

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de cansaço
- dor de cabeça
- tonturas
- dificuldade em dormir (insónias)
- batimento rápido do coração
- tensão arterial alta
- erupção na pele
- febre
- sensação de calor
- rigidez dos músculos
- dor nos músculos
- dor nos braços e nas pernas
- inchaço das pernas e dos pés
- doença das articulações
- nódoa negra
- ataque do coração.

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários observados em crianças e adolescentes são os mesmos observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NovoEight

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos rótulos dos frascos para injetáveis e da seringa pré-cheia, após ‘VAL’. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes de ser reconstituído, o pó de NovoEight pode ser mantido a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses
ou
- acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Uma vez retirado do frigorífico, o medicamento não deve ser reposto no frigorífico.

O início do período de conservação e a temperatura à qual o medicamento é conservado devem ser registados na embalagem do medicamento.

Depois de ter reconstituído NovoEight, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não puder utilizar a solução reconstituída de NovoEight imediatamente, a solução deve ser utilizada no prazo de:

- 24 horas conservado a 2°C – 8°C
- 4 horas conservado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$, para o medicamento que tenha sido mantido a temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um único período de tempo que não exceda os 9 meses
- 4 horas conservado até 40°C , para o medicamento que tenha sido mantido acima da temperatura ambiente (30°C até 40°C) por um único período de tempo que não exceda os 3 meses.

Conserve o medicamento reconstituído no frasco para injetáveis. Se não for utilizado imediatamente, o medicamento pode já não estar esterilizado, podendo causar uma infecção. Não conserve a solução sem o conselho do seu médico.

O pó no frasco para injetáveis tem um aspetto branco ou ligeiramente amarelado. Não utilize o pó se tiver uma cor diferente.

A solução reconstituída deverá ser transparente a ligeiramente turva. Não utilize este medicamento se verificar que tem um aspetto turvo ou que contém partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NovoEight

- A substância ativa é o turoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (rADN)). Cada frasco para injetáveis de NovoEight contém nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI de turoctocog alfa.
- Os outros componentes são L-histidina, sacarose, polisorbato 80, cloreto de sódio, L-metionina, cloreto de cálcio di-hidratado, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.
- Os componentes do solvente são cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Após reconstituição com o solvente fornecido (cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de solução injetável), a solução injetável contém 62,5, 125, 250, 375, 500 ou 750 UI de turoctocog alfa por ml, respetivamente (com base na dosagem de turoctocog alfa, ou seja, 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI).

Qual o aspetto de NovoEight e conteúdo da embalagem

NovoEight é um pó e solvente para solução injetável. Cada embalagem de NovoEight contém um frasco para injetáveis com um pó branco ou ligeiramente amarelado, uma seringa pré-cheia com 4 ml de uma solução transparente incolor, uma haste do êmbolo e um adaptador para frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções sobre como utilizar NovoEight

LEIA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUÇÕES ANTES DE UTILIZAR NOVOEIGHT.

NovoEight é fornecido sob a forma de um pó. Antes da injeção (administração) tem que ser reconstituído com o solvente fornecido na seringa. O solvente é uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). NovoEight reconstituído deve ser injetado na sua veia (injeção intravenosa). O material contido nesta embalagem foi concebido para reconstituir e injetar NovoEight.

Também irá precisar de um *kit* de perfusão (tubos e agulha *butterfly*), compressas com álcool esterilizadas, compressas de gaze e pensos. Estes materiais não estão incluídos na embalagem de NovoEight.

Não utilize o material sem o seu médico ou enfermeiro lhe ter dado a formação adequada.

Lave sempre as mãos e assegure-se de que a área à sua volta está limpa.

Quando prepara e injeta o medicamento diretamente nas veias, é importante **usar uma técnica limpa e livre de bactérias (assética)**. Uma técnica inadequada pode introduzir bactérias que podem infetar o sangue.

Não abra o material até estar preparado para utilizá-lo.

Não utilize o material caso tenha caído ou esteja danificado. Neste caso, utilize uma embalagem nova.

Não utilize o material após a data de validade. Nesta situação, utilize uma embalagem nova. A data de validade está impressa na embalagem exterior do frasco para injetáveis, no adaptador para o frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia, após ‘VAL’.

Não utilize o material se suspeitar que está contaminado. Neste caso, utilize uma embalagem nova.

Não deite fora qualquer um dos componentes até ter terminado a injeção da solução reconstituída.

O material destina-se a uma única utilização.

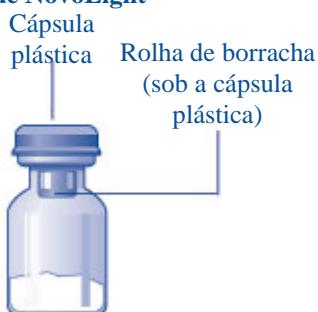
Conteúdo

A embalagem contém:

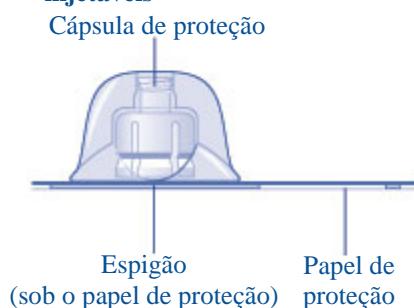
- 1 frasco para injetáveis com o pó de NovoEight
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis
- 1 seringa pré-cheia com o solvente
- 1 haste do êmbolo (colocada sob a seringa)

Diagrama

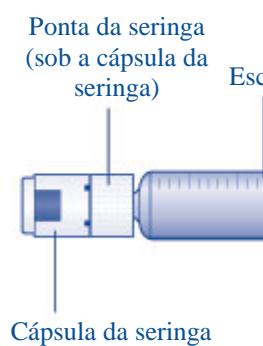
Frasco para injetáveis com o pó de NovoEight



Adaptador para o frasco para injetáveis



Seringa pré-cheia com o solvente



Êmbolo

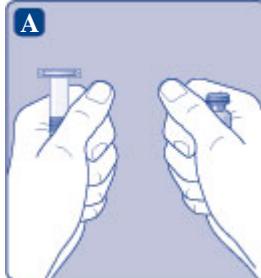


Haste do êmbolo

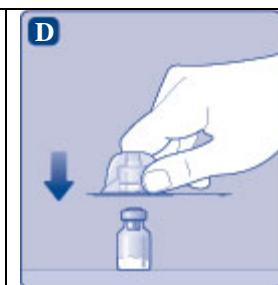
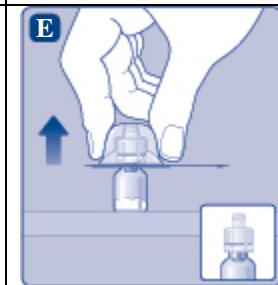
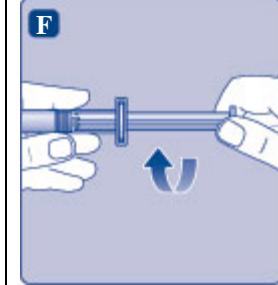
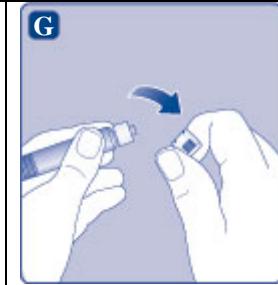


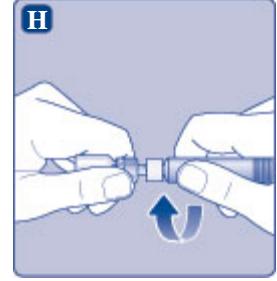
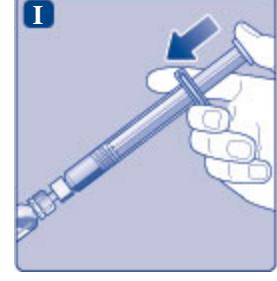
1. Preparação do frasco para injetáveis e da seringa

- **Retire o número de embalagens de NovoEight de que necessita.**
- **Verifique o prazo de validade.**
- **Verifique o nome, dosagem e cor da embalagem, para se certificar de que contém o medicamento certo.**
- **Lave as mãos** e seque-as adequadamente, utilizando uma toalha limpa ou deixando-as secar ao ar.
- Retire da embalagem o frasco para injetáveis, o adaptador para o frasco e a seringa pré-cheia. **Mantenha a haste do êmbolo dentro da embalagem sem lhe tocar.**



<ul style="list-style-type: none"> Deixe que o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia atinjam a temperatura ambiente. Isso pode ser feito mantendo o frasco e a seringa nas mãos até os sentir à mesma temperatura das suas mãos. Não utilize qualquer outro meio para aquecer o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia. 	
<ul style="list-style-type: none"> Retire a cápsula plástica do frasco para injetáveis. Se a cápsula plástica estiver solta ou não existir, não utilize o frasco para injetáveis. Limpe a rolha de borracha com uma compressa esterilizada com álcool e deixe secar ao ar durante alguns segundos, para garantir que fica o mais livre de bactérias possível. Não toque na rolha de borracha com os dedos, pois pode transferir bactérias. 	 <p>B</p>
<p>2. Inserção do adaptador para os frascos para injetáveis</p> <ul style="list-style-type: none"> Retire o papel de proteção do adaptador para os frascos para injetáveis. <p>Se o papel de proteção não estiver completamente colocado ou se estiver rasgado, não utilize o adaptador para os frascos para injetáveis.</p> <p>Não tire o adaptador para fora da cápsula de proteção com os dedos. Se tocar no espigão do adaptador para os frascos para injetáveis, os seus dedos podem transferir bactérias.</p>	 <p>C</p>

<ul style="list-style-type: none"> Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana e sólida. Vire a cápsula de proteção para baixo, e insira o adaptador no frasco para injetáveis. <p>Depois de colocado, não retire o adaptador do frasco para injetáveis.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Aperte ligeiramente a cápsula de proteção com o polegar e o dedo indicador, conforme é demonstrado. <p>Retire a cápsula de proteção do adaptador para os frascos para injetáveis.</p> <p>Não levante o adaptador para os frascos para injetáveis quando retirar a cápsula de proteção.</p>	
<p>3. Colocação da haste do êmbolo na seringa</p> <ul style="list-style-type: none"> Pegue na haste do êmbolo pela extremidade mais larga e retire-a da embalagem. Não toque nos lados ou na rosca da haste do êmbolo. Se tocar nos lados ou na rosca, os seus dedos podem transferir bactérias. Ligue imediatamente a haste do êmbolo à seringa, enroscando-a, no sentido dos ponteiros do relógio, ao êmbolo que se encontra dentro da seringa pré-cheia, até sentir resistência. 	
<ul style="list-style-type: none"> Retire a cápsula da seringa pré-cheia dobrando-a para baixo até partir pela parte perfurada. <p>Não toque na ponta da seringa que se encontra sob a cápsula. Se tocar na ponta da seringa, os seus dedos podem transferir bactérias.</p> <p>Se a cápsula da seringa estiver solta ou não existir, não utilize a seringa pré-cheia.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> Enrosque firmemente a seringa pré-cheia no adaptador para os frascos para injetáveis até sentir resistência. 	
<p>4. Reconstituição do pó com o solvente</p> <ul style="list-style-type: none"> Segure a seringa pré-cheia ligeiramente inclinada, com o frasco para injetáveis em baixo. Pressione a haste do êmbolo para injetar todo o solvente para dentro do frasco para injetáveis. 	
<ul style="list-style-type: none"> Mantenha a haste do êmbolo pressionada e rode lentamente o frasco para injetáveis até todo o pó estar dissolvido. <p>Não agite o frasco, dado que a agitação provocará espuma.</p> <ul style="list-style-type: none"> Verifique a solução reconstituída. Deve ser transparente a ligeiramente opalescente (ligeiramente turva). Se notar partículas visíveis ou descoloração, não utilize a solução. Neste caso, utilize uma embalagem nova. 	
<p>Recomenda-se que NovoEight seja utilizado imediatamente após a reconstituição. Se o medicamento não for utilizado de imediato, pode já não estar esterilizado, podendo causar infecções.</p> <p>Se não puder utilizar a solução reconstituída de NovoEight imediatamente, a mesma deverá ser usada no prazo de 4 horas, quando conservada a temperatura ambiente ou até 40°C e no prazo de 24 horas, quando conservada a 2°C – 8°C. Conserve o medicamento reconstituído dentro do frasco para injetáveis.</p> <p>Não congele a solução reconstituída de NovoEight nem a conserve em seringas. Não conserve a solução sem o conselho do seu médico.</p> <p>Mantenha a solução reconstituída de NovoEight ao abrigo da luz direta.</p> <p></p>	

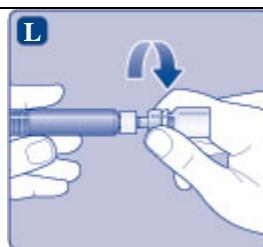
Se a sua dose requer mais do que um frasco para injetáveis, repita os passos **A** a **J** com frascos para injetáveis, adaptadores para frascos para injetáveis e seringas pré-cheias adicionais, até ter atingido a sua dose.

- **Mantenha a haste do êmbolo completamente pressionada.**
- **Pegue na seringa** com o frasco para injetáveis virado para baixo.
- **Pare de pressionar a haste do êmbolo e deixe-a recuar** por si própria à medida que a solução reconstituída enche a seringa.
- **Puxe a haste do êmbolo ligeiramente para baixo**, para introduzir a solução reconstituída na seringa.
- **Caso só necessite de parte do frasco completo, utilize a escala na seringa para ver a quantidade de solução reconstituída que retira, de acordo com as indicações do seu médico ou enfermeiro.**

Se, em algum momento, houver demasiado ar dentro da seringa, injete o ar para dentro do frasco para injetáveis.
- Enquanto mantém o frasco para injetáveis virado para baixo, **dê pequenos toques na seringa** para deixar que eventuais bolhas de ar subam para o topo.
- **Pressione lentamente a haste do êmbolo** até desaparecerem todas as bolhas de ar.



- **Desenrosque o adaptador** com o frasco para injetáveis.
- **Não toque na ponta da seringa.** Se tocar na ponta da seringa, os seus dedos podem transferir bactérias.



5. Injeção da solução reconstituída

NovoEight está agora pronto para ser injetado na sua veia.

- Injete a solução reconstituída de acordo com as indicações do seu médico ou enfermeiro.
- Injete lentamente durante 2 a 5 minutos.
- Não misture NovoEight com quaisquer outras perfusões intravenosas ou outros medicamentos.

Injeção de NovoEight via sistemas de conexão sem agulha para cateteres intravenosos (i.v.)

Atenção: A seringa pré-cheia é de vidro e foi concebida para ser compatível com conetores padronizados *luer-lock*. Alguns sistemas de conexão sem agulha com um espião interno são incompatíveis com a seringa pré-cheia. Esta incompatibilidade pode impedir a administração do medicamento e/ou danificar o sistema de conexão sem agulha.

Injeção da solução através de um sistema de acesso venoso central, tal como um cateter venoso central ou um cateter de acesso venoso central implantado subcutaneamente:

- Utilize uma técnica limpa e livre de bactérias (assética). Siga as instruções para a utilização adequada do seu conector e do sistema de acesso venoso central, consultando o seu médico ou enfermeiro.
- A injeção num sistema de acesso venoso central poderá requerer a utilização de uma seringa de plástico esterilizada de 10 ml para retirar a solução reconstituída. Isto deve ser feito logo após o passo J.
- Se a linha de acesso venoso central precisar de ser lavada antes ou depois da injeção de NovoEight, utilize uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml.

Eliminação <ul style="list-style-type: none">• Após a injeção, elimine de forma segura toda a solução de NovoEight não utilizada, a seringa com o kit de perfusão, o frasco para injetáveis com o adaptador para o frasco e outros resíduos de acordo com as instruções do seu farmacêutico. <p>Não deite fora com o lixo doméstico.</p>	 A diagram illustrating the disposal of sharp medical waste. It shows a blue cylindrical sharps container with a metal cap. A needle with a blue hub is being disposed of into the container. A small blue arrow points from the needle towards the container. The letter 'M' is in the top left corner of the diagram area.
<p>Não desmonte o material antes de o deitar fora.</p> <p>Não volte a utilizar o material.</p>	