

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utente

NovoEight 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoEight 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA))

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Questo include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è NovoEight e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoEight
3. Come usare NovoEight
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoEight
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è NovoEight e a che cosa serve

NovoEight contiene la sostanza attiva turoctocog alfa, cioè il fattore VIII della coagulazione umano. Il fattore VIII è una proteina naturalmente presente nel sangue che aiuta il sangue a coagulare.

NovoEight viene utilizzato in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) per il trattamento o la prevenzione di eventi emorragici (sanguinamenti) e può essere usato in pazienti di tutte le età.

Nei soggetti con emofilia A, il fattore VIII è mancante o non funziona correttamente. NovoEight sostituisce questo malfunzionamento o questa mancanza del fattore VIII e aiuta il sangue a coagulare nel punto in cui si verifica l'emorragia (il sanguinamento).

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoEight

Non usi NovoEight:

- se è allergico al principio attivo o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- se è allergico alle proteine di criceto.

Non usi NovoEight se manifesta una di queste condizioni. Se non è sicuro, contatti il medico prima di usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Consulti il medico prima di utilizzare NovoEight.

Esiste una possibilità, sebbene rara, che sviluppi una reazione anafilattica (una grave e improvvisa reazione allergica) a NovoEight. I primi segni di questo tipo di reazioni allergiche sono eruzioni cutanee, orticaria,

ponfi, prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà nella respirazione, respiro sibilante, senso di costrizione toracica, sensazione generale di malessere e capogiri.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifesta, interrompa l'iniezione immediatamente e contatti il medico.

Consulti il medico se ritiene che il sanguinamento non sia stato controllato con la dose assunta, poiché le cause potrebbero essere molteplici. Alcune persone utilizzando questo medicinale possono sviluppare anticorpi verso il fattore VIII (conosciuti anche come inibitori del fattore VIII). Gli inibitori del fattore VIII possono rendere NovoEight meno efficace nella prevenzione o nel controllo del sanguinamento. Se questo accade può aver bisogno di una dose più elevata di NovoEight o di un altro medicinale per controllare il sanguinamento. Non aumenti la dose totale di NovoEight per controllare il sanguinamento senza prima aver parlato con il medico. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con fattore VIII, in particolare modo se ha sviluppato inibitori, poiché la loro formazione può ricomparire.

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se il suo sanguinamento o quello di suo figlio non è stato controllato con NovoEight, informi il medico immediatamente.

Assunzione di altri medicinali e NovoEight

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o deve assumere altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o sta allattando, se sospetta o sta programmando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

NovoEight non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

NovoEight contiene sodio

Questo medicinale contiene 30,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino ricostituito. Ciò è equivalente all'1,5% dell'apporto dietetico massimo consigliato di sodio per un adulto.

Consulti il medico in caso stia seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare NovoEight

Il trattamento con NovoEight deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A. Usi sempre questo medicinale esattamente come riferito dal medico. Se non è sicuro, verifichi con il medico stesso.

Il medico determinerà la dose necessaria per lei, sulla base del peso corporeo e dei medicinali utilizzati.

Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di NovoEight è tra 20 e 50 unità internazionali (UI) per kg di peso corporeo, iniettate ogni 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessarie iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

Trattamento delle emorragie

La dose di NovoEight è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

Uso nei bambini e negli adolescenti

NovoEight può essere utilizzato nei bambini di tutte le età. Nei bambini più giovani (sotto 12 anni) possono essere necessarie dosi più elevate o iniezioni più frequenti. Adolescenti (sopra 12 anni) possono usare la stessa dose degli adulti.

Come prendere NovoEight

NovoEight è somministrato con un'iniezione in vena. Per maggiori informazioni vedere "Istruzioni su come usare NovoEight".

Se prende più NovoEight di quanto deve

Se prende più NovoEight di quanto deve, informi il medico e vada in ospedale immediatamente.

Se dimentica di utilizzare NovoEight

Se ha dimenticato una dose di NovoEight e non sa come compensare questa mancanza, consulti il medico.

Se interrompe la somministrazione NovoEight

Se interrompe la somministrazione di NovoEight può non essere più protetto contro le emorragie e i sanguinamenti successivi possono non fermarsi.

Non interrompa la somministrazione di NovoEight senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono presentarsi i seguenti effetti indesiderati.

Nel caso in cui si verificano reazioni allergiche (reazioni anafilattiche) (molto rare) gravi e improvvise, deve interrompere immediatamente l'iniezione. Se avverte uno dei seguenti sintomi precoci, deve contattare il medico immediatamente:

- difficoltà respiratoria, respiro corto o rantolio
- oppressione al petto
- gonfiore delle labbra e della lingua
- eruzione cutanea, orticaria, pomfi e prurito generalizzato
- capogiri o perdita della coscienza
- bassa pressione sanguigna (pelle pallida e fredda, accelerazione del battito cardiaco).

Sintomi gravi, inclusi difficoltà a deglutire e a respirare, arrossamento o gonfiore del viso o delle mani, necessitano di un rapido trattamento di emergenza.

Se ha una reazione allergica grave, il medico può cambiarle il medicinale.

In bambini precedentemente non trattati con Fattore VIII, possono formarsi anticorpi inibitori vedere paragrafo 2) con frequenza molto comune (più di una persona su 10); tuttavia nei pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con Fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento), il rischio è con frequenza non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade a lei o al suo bambino, il medicinale può non agire correttamente e lei o il suo bambino potreste avere un sanguinamento persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

Effetti indesiderati comuni (che interessano fino a 1 persona su 10)

- esami del sangue che mostrano cambiamenti delle funzionalità del fegato
- reazioni (arrossamenti e prurito) nel sito di iniezione.

Effetti indesiderati comuni (che interessano fino a 1 persona su 10) in pazienti precedentemente non trattati con Fattore VIII

- rossore della pelle

- infiammazione delle vene (flebite)
- sanguinamenti all'interno delle articolazioni
- sanguinamenti nel tessuto muscolare
- tosse
- arrosamento del sito dove è posto il catetere
- vomito.

Effetti indesiderati non comuni (che si verificano fino a 1 persona su 100)

- stanchezza
- mal di testa
- capogiri
- difficoltà nel dormire (insonnia)
- battito cardiaco accelerato
- aumento della pressione sanguigna
- rash
- febbre
- vampate
- rigidità dei muscoli
- dolore ai muscoli
- dolore alle gambe e alle braccia
- gonfiore delle gambe e dei piedi
- artriti
- ematomi
- infarto.

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati osservati in bambini e adolescenti sono gli stessi osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NovoEight

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata dopo 'SCAD.' sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino e della siringa preriempita. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2°C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima che NovoEight polvere venga ricostituito, può essere conservato:

- a temperatura ambiente (≤ 30 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi
- **oppure**
- al di sopra della temperatura ambiente (da 30°C fino a 40°C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi

Una volta che il prodotto è stato preso dal frigorifero, non deve essere nuovamente conservato in frigorifero.

Registri l'inizio del periodo di conservazione e la temperatura di conservazione sulla confezione.

Una volta ricostituito NovoEight deve essere utilizzato immediatamente. Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita di NovoEight, può essere usata entro:

- 24 ore conservato a 2°C – 8°C
- 4 ore conservato a 30°C, per il prodotto che è stato tenuto per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi a temperatura ambiente ($\leq 30^\circ\text{C}$)
- 4 ore conservato fino a 40°C, per il prodotto che è stato tenuto per un singolo periodo di tempo non superiore a 3 mesi al di sopra della temperatura ambiente (da 30°C fino a 40°C).

Conservi il medicinale ricostituito nel flaconcino. Se non usa immediatamente il medicinale, questo può non essere più sterile e potrebbe causare infezioni. Non conservi la soluzione senza il consiglio medico.

La polvere nel flaconcino appare bianca o leggermente gialla. Non usare la polvere se il colore ha subito cambiamenti.

La soluzione ricostituita è limpida o leggermente opalescente. Non usare questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoEight

- La sostanza attiva è turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA)). Ogni flaconcino di NovoEight contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI di turoctocog alfa.
- Gli altri eccipienti sono L-istidina, saccarosio, polisorbato 80, sodio cloruro, L-metionina, cloruro di calcio diidrato, sodio idrossido e acido cloridrico.
- Gli eccipienti nel solvente sono sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)), la soluzione iniettabile preparata contiene rispettivamente 62,5, 125, 250, 375, 500 o 750 UI di turoctocog alfa per ml (sulla base del dosaggio di turoctocog alfa, 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI).

Descrizione dell'aspetto di NovoEight e contenuto della confezione

NovoEight è costituito da polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Ogni confezione di NovoEight contiene un flaconcino con polvere bianca o leggermente gialla, una siringa preimpilata da 4 ml di soluzione limpida e incolore, uno stantuffo e un adattatore per flaconcino.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danimarca

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta il

Ulteriori fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni su come usare NovoEight

LEGGA ATTENTAMENTE QUESTE ISTRUZIONI PRIMA DI USARE NOVOEIGHT.

NovoEight è fornito in polvere. Prima dell'iniezione (somministrazione) deve ricostituirla con il solvente fornito nella siringa. Il solvente è una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). NovoEight ricostituito deve essere iniettato in vena (iniezione endovenosa). Il materiale contenuto in questa confezione è stato progettato per ricostituire ed iniettare NovoEight.

Avrà bisogno anche di un set di infusione (tubicino ed ago a farfalla), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di NovoEight.

Non usi il materiale senza una formazione adeguata da parte del medico o dell'infermiere.

Lavi sempre le mani e si assicuri che l'area attorno a lei sia pulita.

Quando prepara e inietta un medicinale direttamente in vena, è importante **usare una tecnica asettica e in assenza di germi**. Una tecnica impropria può introdurre germi che possono infettare il sangue.

Non apra il materiale fino a quando non è pronto ad usarlo.

Non utilizzi il materiale se è caduto o se è danneggiato. Utilizzi invece una nuova confezione.

Non utilizzi il materiale se è scaduto. Utilizzi invece una nuova confezione. La data di scadenza è stampata dopo 'SCAD.' sulla confezione esterna, sul flaconcino, sull'adattatore del flaconcino e sulla siringa preriempita.

Non utilizzi il materiale se sospetta che sia stato contaminato. Utilizzi invece una nuova confezione.

Non getti uno qualsiasi degli elementi fino a quando non ha iniettato la soluzione ricostituita.

Il materiale è solo per singolo uso.

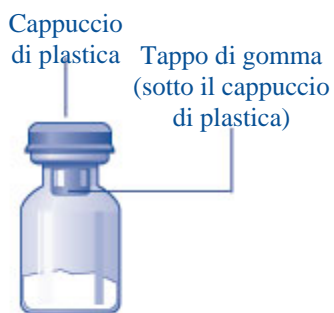
Contenuto

La confezione contiene:

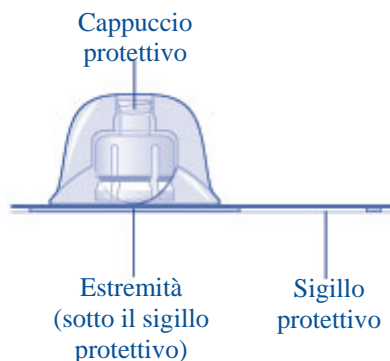
- 1 flaconcino con NovoEight polvere
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente
- 1 stantuffo (posto sotto la siringa)

Overview

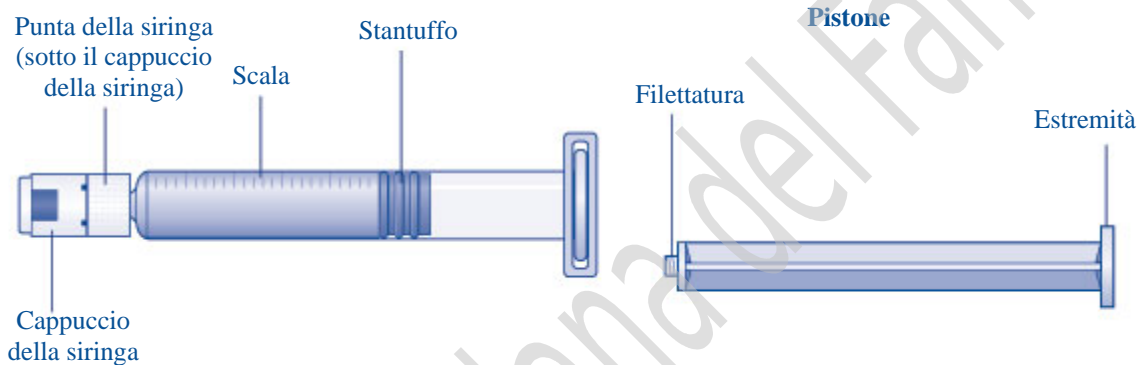
Flaconcino con NovoEight polvere



Adattatore del flaconcino

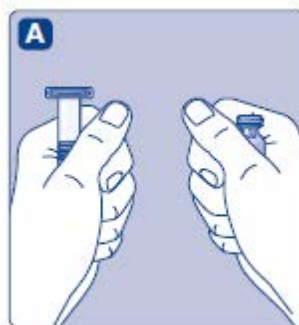



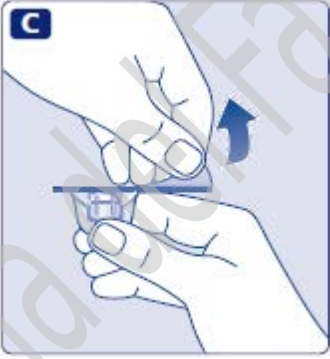

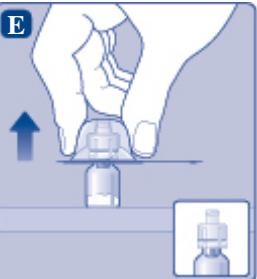
Siringa preriempita con solvente

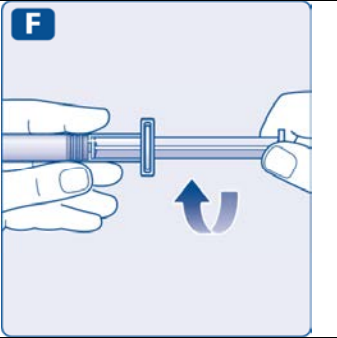
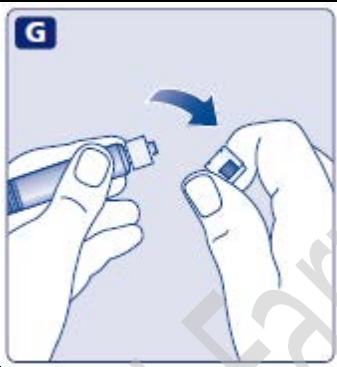
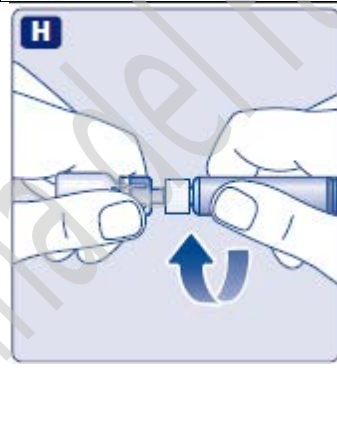
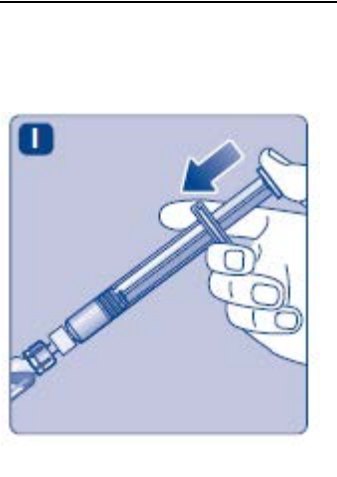




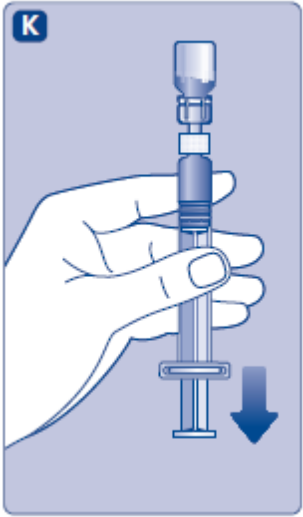
1. Preparare il flaconcino e la siringa



- **Estragga il numero di confezioni di NovoEight di cui ha bisogno.**
- **Controlli la data di scadenza.**
- **Controlli il nome, il dosaggio e il colore della confezione, per assicurarsi che contenga il giusto prodotto.**
- **Lavi le mani** e le asciughi adeguatamente con un asciugamano pulito o con un asciugatore per mani.
- Tiri fuori dalla confezione il flaconcino, l'adattatore per flaconcino e la siringa preriempita. **Lasci lo stantuffo intatto all'interno della confezione.**
- **Porti il flaconcino e la siringa a temperatura ambiente.** Può fare questo tenendoli tra le mani fino a quando non sente che sono caldi come le mani.



<ul style="list-style-type: none"> • Non usi altri modi di scaldare il flaconcino e la siringa preriempita. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio di plastica è allentato o mancante, non usi il flaconcino. • Pulisca il tappo di gomma del flaconcino con un tampone sterile imbevuto di alcool e lo lasci asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso per assicurare che sia senza germi. • Non tocchi il tappo di gomma con le dita poiché potrebbe trasferire germi. 	
<p>2. Agganciare l'adattatore per flaconcino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore per flaconcino. <p>Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore.</p> <p>Non estragga l'adattatore dal cappuccio protettivo con le dita. Se tocca la punta dell'adattatore del flaconcino, possono essere trasferiti germi dalle sue dita.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Posizioni il flaconcino su una superficie piana e solida. • Ruoti il sigillo protettivo, e agganci l'adattatore sul flaconcino. • Una volta attaccato, non rimuova l'adattatore dal flaconcino. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prema leggermente il cappuccio protettivo con il pollice e l'indice come mostrato. <p>Rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore.</p> <p>Non sollevi l'adattatore dal flaconcino quando rimuove il cappuccio protettivo.</p>	
<p>3. Agganciare lo stantuffo e la siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afferi lo stantuffo dall'estremità e lo tiri fuori dalla confezione. Non tocchi le parti o la filettatura dello stantuffo. Se le tocca, possono essere trasferiti germi dalle sue dita. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Agganci immediatamente lo stantuffo alla siringa avvitando in senso orario lo stantuffo al pistone, all'interno della siringa preriempita, fino a quando non avverte una resistenza. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova il cappuccio della siringa dalla siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura. • Non tocchi la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se la tocca, possono essere trasferiti germi dalle sue dita. • Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usi la siringa preriempita. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Avviti con attenzione la siringa preriempita sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza. 	
<p>4. Ricostituire la polvere con il solvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenga la siringa preriempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. • Prema lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Tenga lo stantuffo premuto a fondo e ruoti delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere non si scioglie. • Non agiti il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma. • Controlli la soluzione ricostituita. Deve essere limpida tendente verso l'opalescente (leggermente poco chiara). Se nota particelle visibili o alterazioni del colore, non la usi. Usi invece una nuova confezione. 	
<p>NovoEight deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato, il medicinale può essere non più sterile e può causare delle infezioni.</p> <p>Se non può usare immediatamente la soluzione ricostituita di NovoEight, deve essere usata entro 4 ore se conservata a temperatura ambiente o fino a 40°C e entro 24 ore se conservata tra 2 °C – 8 °C. Conservi il medicinale ricostituito nel flaconcino.</p> <p>Non congeli la soluzione ricostituita di NovoEight né la conservi nella siringa.</p> <p>Non conservi la soluzione senza il consiglio medico.</p> <p>Tenga la soluzione ricostituita di NovoEight al riparo dalla luce.</p> <p></p> <p>Se la sua dose richiede più di un flaconcino, ripeta i punti da A a J con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite, fino al raggiungimento della dose necessaria.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tenga lo stantuffo premuto a fondo. • Ruoti la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. • Smetta di premere lo stantuffo e lo lasci tornare indietro da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. • Tiri leggermente indietro lo stantuffo per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa. • Se ha bisogno solo di una parte dell'intera dose, usi la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione ricostituita deve somministrare, secondo le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere. <p>Se, a questo punto, c'è troppa aria nella siringa, inietti l'aria nel flaconcino.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Tenendo il flaconcino verso il basso, picchietti delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. • Spinga lentamente lo stantuffo fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sviti l'adattatore con il flaconcino. • Non tocchi la punta della siringa. Se la tocca, possono essere trasferiti germi dalle sue dita. 	
<p>5. Iniettare la soluzione ricostituita</p> <p>NovoEight è ora pronto per essere iniettato in vena.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inietti la soluzione ricostituita secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere. • Inietti lentamente per 2 - 5 minuti. • Non misceli NovoEight con un'altra soluzione endovenosa o con altri medicinali. <p>Iniettare NovoEight attraverso connettori senza ago per cateteri venosi centrali</p> <p>Attenzione: la siringa preriempita è di vetro ed è progettata per essere compatibile con connettori standard luer-lock. Alcuni connettori senza ago con una estremità interna, non sono compatibili con le siringhe preriempite. Questa incompatibilità può impedire la somministrazione del medicinale e/o danneggiare il connettore senza ago.</p> <p>Iniettare la soluzione attraverso un sistema di accesso venoso centrale (CVC) come un catetere venoso centrale o un port sottocutaneo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usi una tecnica asettica e in assenza di germi. Segua le istruzioni sul corretto uso del connettore e del catetere venoso centrale (CVC) come suggerito dal medico o dall'infermiere. • L'iniezione all'interno di un CVC può richiedere l'uso di una siringa di plastica sterile da 10 ml per il prelievo della soluzione ricostituita. Questo passaggio deve essere fatto dopo il punto J. • Se il tubicino del CVC ha bisogno di essere lavato prima e dopo l'iniezione con NovoEight, usi una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml. 	
<p>Smaltimento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopo l'iniezione, getti tutta la soluzione di NovoEight non usata, la siringa con il set di infusione, il flaconcino con l'adattatore e altri materiali di scarto come indicato dal farmacista. <p>Non li getti insieme ai rifiuti domestici.</p>	

Non smonti il materiale prima dello smaltimento.

Non riusi il materiale.

Agenzia Italiana del Farmaco