ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

NovoEight 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 62,5 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 125 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 250 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 375 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 500 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Ciascun flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) in polvere, turoctocog alfa.

Dopo la ricostituzione, NovoEight contiene approssimativamente 750 UI/ml di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), turoctocog alfa.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea Europea (Ph. Eur).
L'attività specifica di NovoEight è di circa 8.300 UI/mg di proteina.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA)) è una proteina purificata costituita da 1.445 aminoacidi con una massa molecolare di circa 166 kDA. È ottenuto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO), e preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Turoctocog alfa è fattore VIII della coagulazione umano ricombinante con dominio B troncato (il dominio B è costituito da 21 aminoacidi del dominio B nativo) senza alcun altra modificazione nella sequenza aminoacidica.

Eccipienti con effetti noti
Il medicinale contiene 30,5 mg di sodio per flaconcino ricostituito.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere o massa friabile di colore da bianco a giallastro.

Soluzione limpida e incolore per iniezione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

NovoEight può essere usato in pazienti di tutte le età.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Il trattamento deve essere sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento
Durante il trattamento, è consigliabile eseguire un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. I singoli pazienti possono rispondere diversamente al fattore VIII, mostrando emivite e riprese differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento in pazienti sottopeso o sovrappeso. In uno studio di farmacocinetica a dose singola in pazienti adulti l'esposizione massima (C_{max}) e l'esposizione totale (AUC) sono aumentate con l'aumentare dell'indice di massa corporea (BMI) indicando che possono essere necessari aggiustamenti della dose. Potrebbe esser necessario un aumento della dose per i pazienti sottopeso (BMI <18,5 kg/m^2) e una riduzione della dose per i pazienti obesi (BMI ≥30 kg/m^2), ma non vi sono dati sufficienti per raccomandare specifici aggiustamenti della dose, vedere paragrafo 5.2.

In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo degli esami della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Quando si utilizza un test di coagulazione *in vitro* one-stage basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per la determinazione dell'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore VIII plasmatico possono essere significativamente influenzati sia dal tipo di reagente aPTT che dallo standard di riferimento utilizzato nel saggio. Inoltre, ci possono essere discrepanze significative tra i risultati

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ottenuti con un test di coagulazione one-stage basato su aPTT e con il test cromogenico secondo Ph. Eur. Questo è importante in particolare quando si cambia il laboratorio e /o i reagenti utilizzati nei saggi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.
Il numero di unità di fattore VIII somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard OMS per i prodotti contenenti il fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa sia in percentuale (riferita al valore plasmatico umano) sia in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore contenuta in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dl. La dose necessaria viene determinata con la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl)

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica del singolo caso.

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dl) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia

Gravità dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico	Livello di FVIII richiesto (%) o (UI/dl)	Frequenza delle somministrazioni (h)/ Durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartrosi precoce, emorragia intramuscolare o del cavo orale	20–40	Ripetere l'iniezione ogni 12–24 ore, per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o fino a guarigione
Emartrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematoma.	30–60	Ripetere l'iniezione ogni 12–24 ore, per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e al ripristino della funzione motoria
Emorragie a rischio per la vita	60–100	Ripetere l'iniezione ogni 8–24 ore fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
Intervento minore inclusa l'estrazione dentaria	30–60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino a guarigione
Intervento maggiore	80–100 (pre-e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8–24 ore, fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione, quindi continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra 30–60% (UI/dl).

Profilassi
Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali raccomandate sono di 20–40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ogni due giorni o di 20–50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo 3 volte a settimana. In adulti e adolescenti (>12 anni) potrebbe essere applicato un regime meno frequente (40-60 UI/kg ogni tre giorni o due volte a settimana). In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più alte.

Chirurgia
C'è un'esperienza limitata di chirurgia in pazienti pediatrici.

Anziani
Non c'è alcuna esperienza nei pazienti di età >65 anni.

Popolazione pediatrica
Per la profilassi antiemorragica a lungo termine nei pazienti di età inferiore ai 12 anni sono raccomandate dosi di 25–50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ogni due giorni o di 25–60 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo 3 volte a settimana. Per pazienti in età pediatrica, sopra 12 anni, le dosi raccomandate sono le stesse degli adulti.

Modo di somministrazione
Uso endovenoso.

La velocità di somministrazione raccomandata per NovoEight è 1–2 ml/min. La velocità deve essere determinata in base ai livelli di confort del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazione di ipersensibilità
Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con NovoEight. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto, che in alcuni pazienti possono causare reazioni allergiche. Se i sintomi di ipersensibilità insorgono, i pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il medico.
I pazienti devono essere informati circa le reazioni da ipersensibilità di tipo immediato che comprendono eruzione cutanea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori
La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline (IgG) dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, quantificati utilizzando il test modificato in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, pur essendo questo rischio maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, continua per tutta la vita sebbene sia non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo degli stessi, con un basso titolo di inibitori il rischio di risposta clinica insufficiente sarà minore che con titolo di inibitori alto.
In generale, tutti i pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per verificare l'eventuale sviluppo di inibitori mediante adeguati controlli clinici e test di laboratorio. Se non si raggiungono i livelli previsti di attività plasmatica del fattore VIII o se l'emorragia non è controllata con un dosaggio appropriato, deve essere eseguito il test per la rilevazione dell'inibitore del fattore VIII. Nei pazienti con elevati livelli di inibitore, la terapia con il fattore VIII può non essere efficace e pertanto devono essere prese in considerazione altre terapie. La gestione di questi pazienti deve essere controllata da un medico con esperienza nella cura dell'emofilia e conoscenza degli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari
Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare già esistenti, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze correlate all'uso del catetere
Se è richiesto l'uso di un sistema di accesso venoso centrale (CVC), il rischio di complicanze correlate all'uso di un catetere venoso centrale, inclusi infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito di cateterizzazione, deve essere considerato.

Si raccomanda fortemente, ogni volta che NovoEight è somministrato ad un paziente, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto in modo da mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto medicinale.

Popolazione pediatrica
Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Considerazioni relative all'eccipiente
Il medicinale contiene 30,5 mg di sodio per flaconcino ricostituito, equivalente all'1,5% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio negli adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni tra i medicinali a base di fattore VIII della coagulazione umana (rDNA) e altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con NovoEight. Sulla base dei rari casi di emofilia A nelle donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NovoEight non influenza la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
Ipersensibilità e reazioni allergiche (le quali possono comprendere angioedema, bruciore e prurito nel sito di iniezione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, mal di testa, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) sono state osservate raramente e possono in alcuni casi progredire ad anafilassi grave (incluso lo shock).

Reazioni di ipersensibilità, causate dalla formazione di anticorpi contro le proteine di criceto, sono state osservate molto raramente.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso NovoEight. Se si verifica la formazione di tali inibitori, i pazienti manifesteranno un'insufficiente risposta clinica al trattamento. In questi casi si raccomanda di rivolgersi ad un centro specializzato per l'emofilia.

Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate
La tabella di seguito è stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Livello Termine Preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune (≥1/10), comune (≥ 1/100 fino a < 1/10), non comune (≥ 1/1.000 fino a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 fino a < 1/1.000) e molto rara (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazione avverse al farmaco in studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza[a] nei PTP	Frequenza[a] nei PUP	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune[b]	Molto comune[b]	Inibizione del FVIII
Disturbi pscichiatrici	Non comune		Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune		Emicrania, vertigine, sensazione di bruciore
Patologie cardiache	Non comune		Tachicardia sinusale, infarto miocardico acuto

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari	Non comune		Ipertensione, limfedema, iperemia
		Comune	Rossore, tromboflebite superficiale
Patologie delle cute e del tessuto sottocutaneo		Comune	Rash, rash eritematoso
	Non comune		Rash,cheratosi lichenoide, sensazione di bruciore sulla pelle
Patologie muscolo scheletriche e del tessuto connettivo	Non comune		Rigidità muscolo scheletrica, artropatia, dolore delle estremità, dolore muscolo scheletrico
		Comune	Emartro, emorragia muscolare
Patologie respiratorie toraciche e del mediastino		Comune	Tosse
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune		Reazioni nel sito di iniezione[c]
		Comune	Piressia, eritema al sito del catetere
	Non comune		Affaticamento, vampate, edema periferico, piressia
Esami diagnostici	Comune		Incremento degli enzimi epatici[d]
		Comune	Anticorpo anti fattore VIII positivo
	Non comune		Aumento della frequenza cardiaca
Patologie gastrointestinali		Comune	Vomito
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune		Incorretta somministrazione della dose
		Comune	Reazione correlata all'infusione
	Non comune		Contusione
Problemi di prodotto		Comune	Trombosi nel dispositivo

a Calcolati sulla base del numero totale di pazienti inclusi in tutti gli studi clinici (301), dei quali 242 erano pazienti trattati in precedenza (PTP) e 60 erano pazienti non trattati in precedenza (PUP) .

b La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di FVIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave.

c Le reazioni nel sito di iniezione comprendono eritema, stravaso e prurito nel sito di iniezione.

d Gli enzimi epatici incrementati includono alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma glutalmiltransferasi e bilirubina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante tutti gli studi clinici con NovoEight, nei pazienti trattati in precedenza, sono state riportate un totale di 35 reazioni avverse in 23 su 242 pazienti trattati con NovoEight. Le reazioni avverse più frequenti sono state reazioni nel sito di iniezione, incorretta somministrazione della dose, e incremento degli enzimi epatici. Delle 35 reazioni avverse, 2 sono state riportate in 1 su 31 pazienti al di sotto di 6 anni di età, nessuna in pazienti dai 6 ai ≤12 anni di età, 1 evento in 1 paziente su 24 (da 12 a <18 anni di età) e 32 in 21 su 155 pazienti adulti (≥18 anni).

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici che hanno coinvolto 63 pazienti trattati in precedenza in età pediatrica tra 0 e 12 anni di età e 24 adolescenti tra 12 e 18 anni di età affetti da emofilia A grave, non è stato osservato nessun cambiamento nel profilo di sicurezza di NovoEight tra pazienti in età pediatrica e adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nello studio clinico con pazienti non trattati in precedenza, tra 0 e 6 anni di età, sono state riportate un totale di 46 reazioni avverse in 33 su 60 pazienti trattati con NovoEight. La reazione avversa più frequente è stata l'inibizione del fattore VIII, vedere paragrafo 4.4. Mutazioni genetiche ad alto rischio sono state identificate nel 92,3% del totale dei pazienti e nel 93,8% dei pazienti per i quali è stato confermato un alto titolo di inibitori. Nessun altro fattore è stato associato in modo significativo allo sviluppo degli inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio
Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

Meccanismo di azione
NovoEight contiene turoctocog alfa, un fattore VIII umano della coagulazione (rDNA), con il dominio B troncato. Questa glicoproteina attivata presenta la stessa struttura molecolare del fattore VIII umano e cambiamenti post-traslazionali che sono simili a quelli della molecola plasma derivata. Il sito di solfatazione di Tyr1680 (lunghezza totale nativa), importante per il legame con il fattore di von Willebrand, è stato dimostrato esser pienamente solfatato nella molecola di turoctocog alfa.
Quando iniettato in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega ai fattori di von Willebrand endogeni presenti nel flusso ematico del paziente. Il complesso del fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) che presentano funzioni fisiologiche differenti. La forma attiva del fattore VIII agisce come cofattore per l'attivazione del del fattore IX, accellerando la conversione del fattore X nella corrispondente forma attiva. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, poi, converte il fibrinogeno in fibrina permettendo così la formazione di un coagulo.
L'emofilia A è una malattia della coagulazione a trasmissione eriditaria legata al sesso, dovuta a bassi livelli di fattore VIII:C che comporta sanguinamenti profusi nelle articolazioni, nei muscoli e negli organi interni, che si verificano sia in maniera spontanea o a seguito di trauma accidentale o chirurgico.
Con la terapia sostitutiva vengono aumentati i livelli di fattore VIII nel plasma, così da permettere una correzione della carenza di fattore e della tendenza al sanguinamento.

Da notare che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è confrontabile tra diversi concentrati di fattore e tra diversi studi clinici.

Efficacia clinica
Sono stati condotti quattro studi multicentrici, in aperto, non controllati per valutare la sicurezza e l'efficacia di NovoEight nella prevenzione e nel trattamento dei sanguinamenti e durante la chirurgia in pazienti affetti da emofilia A grave (attività FVIII ≤1%). Tre di questi studi clinici sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati e il quarto in pazienti precedentemente non trattati. Gli studi hanno coinvolto 298 pazienti; 175 pazienti in età adolescenziale e adulta senza inibitori di età > 12 anni (≥150 giorni di esposizione) 63 pazienti precedentemente trattati in età pediatrica senza inibitori al di sotto di 12 anni di età (≥50 giorni di esposizione) e 60 pazienti precedentemente non trattati al di sotto dei 6 anni di età. Hanno partecipato all'estensione dello studio sulla sicurezza188 dei 238 pazienti precedentemente trattati. Il trattamento con NovoEight ha mostrato essere sicuro e ha confermato l'efficacia per il trattamento e per la prevenzione emorragica. Dei 3.293 sanguinamenti riportati, osservati in 298 pazienti, 2.902 (88,1%) sono stati risolti attraverso 1-2 somministrazioni di NovoEight.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3 Consumo di NovoEight e percentuale di successo emostatico in pazienti non trattati precedentemente (PUP) e pazienti trattati precedentemente (PTP)

	Bambini più piccoli (0 − <6 anni) PUP	Bambini più piccoli (0 − <6 anni) PTP	Bambini (6 − <12 anni) PTP	Adolescenti (12 − <18 anni) PTP	Adulti (≥18 anni) PTP	Totale
Numero di pazienti	60	31	32	24	151	298
Dose usata per la prevenzione per paziente (UI/kg PC) Media (DS) Min ; Max	45,2 (14,4) 4,5 ; 363,8	41,5 (8,1) 3,4 ; 196,3	38,4 (9,4) 3,2 ; 62,5	28,5 (9,3) 17,4 ; 73,9	28,5 (8,3) 12,0 ; 97,4	32,8 (10,9) 3,2 ; 363,8
Dose usata per il trattamento dell'emorragia (UI/kg PC) Media (DS) Min ; Max	43,6 (15,2) 11,9 ; 118,9	44,0 (12,6) 21,4 ; 193,8	40,4 (10,5) 24,0 ; 71,4	29,3 (10,3) 12,4 ; 76,8	35,0 (12,3) 6,4 ; 104,0	37,5 (13,4) 6,4 ; 193,8
Percentuale di successo[a] %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

PC: Peso Corporeo, DS: Deviazione Standard
[a]Successo è definito come 'Eccellente' o 'Buono'.

I dati clinici di pre-autorizzazione sono stati confermati da uno studio sulla sicurezza non interventistico, post-autorizzativo, condotto al fine di fornire ulteriore documentazione sull'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza di NovoEight nella pratica clinica di routine. In totale 68 pazienti trattati precedentemente (> 150 giorni di esposizione), di cui 14 pazienti erano <12 anni e 54 pazienti erano ≥12 anni, hanno ricevuto un trattamento su richiesta (N = 5) o in profilassi (N = 63) per un totale di 87,8 anni paziente e 8967 giorni di esposizione.

Chirurgia
Un totale di 30 inteventi chirurgici sono stati eseguiti in 25 pazienti, di cui 26 chirurgie maggiori e 4 minori. L'emostasi è stata raggiunta in tutti gli interventi chirurgici e non è stato riportato nessun fallimento.

I dati sull'Induzione di Tolleranza Immunologica (ITI) sono stati raccolti in pazienti con emofilia A che avevano sviluppato inibitori del fattore VIII. Durante la sperimentazione clinica nei PUP, 21 pazienti sono stati trattati con ITI e 18 (86%) pazienti hanno completato l'ITI con un risultato negativo del test di inibizione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con NovoEight sono stati condotti dopo somministrazione endovenosa di 50 UI/kg di NovoEight in pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia A grave (FVIII≤1%). L'analisi dei campioni di sangue è stata condotta utilizzando sia il test di coagulazione one-step che il test cromogenico.
L'attività di NovoEight è stata valutata in un saggio di FVIII:C e comparata con quella di un FVIII ricombinante a lunghezza intera in commercio. Lo studio ha dimostrato che per entrambi i medicinali sono stati ottenuti risultati comparabili e coerenti e che NovoEight può essere misurato in modo affidabile nel plasma senza la necessità di uno standard NovoEight separato.

I parametri farmacocinetici per singola dose di NovoEight sono elencati in tabella 4 per il test di coagulazione one-stage e in tabella 5 per il test cromogenico.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4 Parametri farmacocinetici per singola dose di NovoEight (50 UI/kg) per età - test di coagulazione one-stage - Media (DS)

Parametro	0 − < 6 anni	6− < 12 anni	≥ 12 anni
	n=14	n=14	n=33
Recupero incrementale (UI/dl)/(UI/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((UI*h)/dl)	992 (411)	1.109 (374)	1.526 (577)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{½}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (UI/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Tempo medio di permanenza (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Abbreviazioni: AUC = area sotto il profilo temporale dell'attività del fattore VIII; CL = clearence; $t_{1/2}$ = emivita; Vss = volume di distribuzione allo stato stazionario; Cmax = attività massima del fattore VIII.

Tabella 5 Parametri farmacocinetici per singola dose di NovoEight (50 UI/kg) per età - test cromogenico - Media (DS)

Parametro	0 − <6 anni	6− <12 anni	≥ 12 anni
	n=14	n=14	n=33
Recupero incrementale (UI/dl)/(UI/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((UI*h)/dl)	1.223 (436)	1.437 (348)	1.963 (773)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{½}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (UI/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Tempo medio di permanenza (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Abbreviazioni: AUC = area sotto il profilo temporale dell'attività del fattore VIII; CL = clearence; $t_{1/2}$ = emivita; Vss = volume di distribuzione allo stato stazionario; Cmax = attività massima del fattore VIII.

I parametri farmacocinetici sono confrontabili tra pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni e quelli di età compresa tra 6 anni a meno di 12 anni. Alcune variazioni sono state osservate nei parametri farmacocinetici di NovoEight tra i pazienti pediatrici e gli adulti. La clearence più alta e la $t_{½}$ più bassa osservate nei pazienti pediatrici con emofilia A rispetto ai pazienti adulti potrebbe essere dovuta in parte al noto maggior volume di plasma per chilogrammo di peso corporeo nei pazienti più giovani.

Uno studio di farmacocinetica a dose singola (50 UI /kg) è stato condotto su 35 pazienti con emofilia (età ≥18 anni) in diverse categorie di indice di massa corporea (BMI). L'esposizione massima (C_{max}) e l'esposizione totale (AUC) aumentano all'aumentare del BMI indicando che possono essere necessari aggiustamenti della dose per pazienti sottopeso (BMI <18,5 kg / m^2) e obesi (BMI ≥30 kg / m^2), vedere paragrafo 4.2.

Table 6 Parametri farmacocinetici per singola dose di NovoEight (50 UI/kg) per classe di BMI[a] – Test di coagulazione one-stage - Media (DS)

Parametro farmacocinetico	Sottopeso N=5	Normopeso N=7	Sovrappeso N=8	Obesità di grado I N=7	Obesità di grado II/III N=7
Recupero incrementale (UI/dl)/(UI/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3)[b]	2,6 (0,3)
AUC (UI*h)/dl)	1.510 (360)	1.920 (610)	1.730 (610)	2.030 (840)	2.350 (590)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

CL (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
$t_{½}$ (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V_{ss} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C_{max} (UI/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Tempo medio di permanenza (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

[a] Classi di BMI: Sottopeso: BMI <18,5 kg/m^2, Normopeso: BMI 18,5-24,9 kg/m^2, Sovrappeso: BMI 25-29,9 kg/m^2, Obesità di grado I: BMI 30-34,9 kg/m^2, Obesità di grado II/III: BMI ≥35 kg/m^2.

[b] Basato solo su 6 pazienti.

Table 7 Parametri farmacocinetici per singola dose di NovoEight (50 UI/kg) per classe di BMI[a] – Test cromogenico - Media (DS)

Parametro farmacocinetico	Sottopeso N=5	Normopeso N=7	Sovrappeso N=9	Obesità di grado I N=7	Obesità di grado II/III N=7
Recupero incrementale (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)	1.860 (700)	2.370 (860)	2.310 (1.020)	2.780 (1.210)	3.050 (730)
CL (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0.73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
$t_{½}$ (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V_{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C_{max} (UI/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Tempo medio di permanenza (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

[a] Classi di BMI: Sottopeso: BMI <18,5 kg/m^2, Normopeso: BMI 18,5-24,9 kg/m^2, Sovrappeso: BMI 25-29,9 kg/m^2, Obesità di grado I: BMI 30-34,9 kg/m^2, Obesità di grado II/III: BMI ≥35 kg/m^2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute.

6. INFORMAZIONE FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Sodio cloruro
L-istidina
Saccarosio
Polisorbato 80
L-metionina
Cloruro di calcio diidrato
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Solvente:
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto:
30 mesi se conservato in frigorifero (2°C – 8°C).

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato:
- a temperatura ambiente (≤ 30°C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 9 mesi
  oppure
- oltre la 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 conservato in frigorifero nuovamente.

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

Dopo ricostituzione:
È stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per:
- 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 (≤ 30°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).

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione del prodotto in uso e le condizioni precedenti l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non possono essere superiori a quanto sopra riportato a meno che la ricostituzione non sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Qualsiasi prodotto ricostituito non usato, conservato a temperatura ambiente (≤30°C) o fino a 40°C per più di 4 ore, deve essere gettato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione a temperatura ambiente (≤30°C) o fino a 40°C e dopo ricostituzione del medicinale vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascuna confezione di NovoEight 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI e 3000 UI polvere e solvente per soluzioni iniettabili contiene:

- 1 flaconcino di vetro (tipo I) chiuso con un tappo di gomma clorobutilica
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione
- 1 siringa preriempita da 4 ml di solvente con un pistone (polipropilene), uno stantuffo di gomma (bromobutile) e un cappuccio della siringa con tappo (bromobutile)
- 1 stantuffo (polipropilene).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni speciali per smaltimento e altre manipolazioni

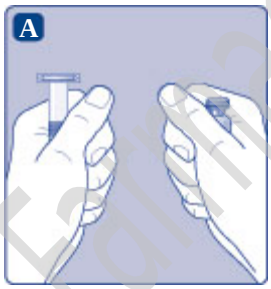
NovoEight deve essere somministrato per via endovenosa dopo la ricostituzione della polvere con il solvente contenuto nella siringa. Dopo la ricostituzione la soluzione è limpida o leggermente opalescente. Non usare soluzioni che appaiono torbide o presentano depositi.

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

Utilizzi sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

A)
Estrarre dalla confezione il flaconcino, l'adattatore per flaconcino e la siringa preriempita. Lasciare lo stantuffo all'interno della confezione. Portare il flaconcino e la siringa a temperatura ambiente. È possibile fare questo tenendoli tra le mani fino a quando si avverte che sono caldi come le mani. Non usi altri modi per scaldare il flaconcino e la siringa preriempita.



B)
Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è allentato o mancante, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma del flaconcino con un tampone sterile imbevuto di alcool e lasciare asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso.

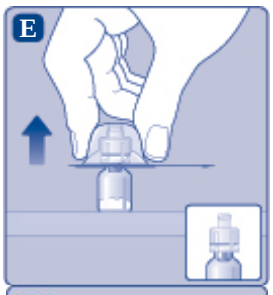
C)
Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per flaconcino. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore. Non estragga con le dita l'adattatore del flaconcino dal cappuccio protettivo.

D)
Ruotare il sigillo protettivo e agganciare l'adattatore sul flaconcino. Una volta attaccato, non rimuovere l'adattatore dal flaconcino.

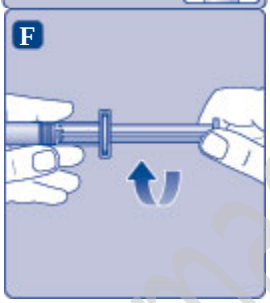
Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

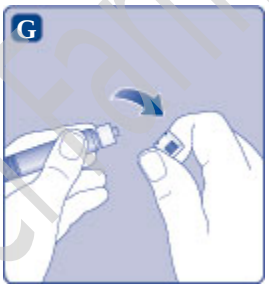
E)
Premere leggermente il cappuccio protettivo con il pollice e l'indice come mostrato. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'adattatore.



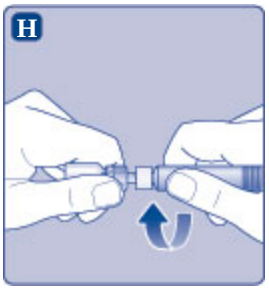
F)
Afferrare lo stantuffo dall'estremità e attaccare immediatamente lo stantuffo alla siringa avvitando in senso orario lo stantuffo al pistone all'interno della siringa preriempita fino a quando non si avverte una resistenza.



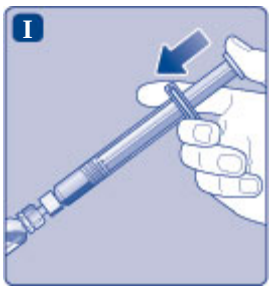
G)
Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura.
Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa.



H)
Avvitare la siringa preriempita con attenzione sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza.



I)
Tenere la siringa preriempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino.



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

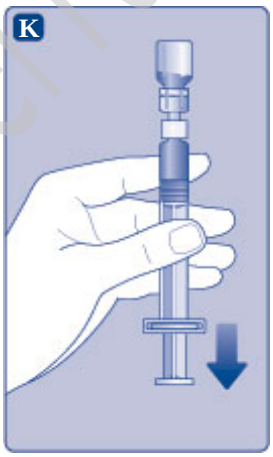
J)
Tenere lo stantuffo premuto a fondo e ruotare delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Si raccomanda di utilizzare NovoEight immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

Se la dose richiede più di un flaconcino, ripetere i punti da A a J con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite.

Somministrazione della soluzione ricostituita

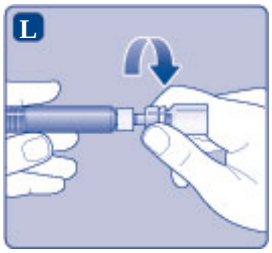
K)
Tenere lo stantuffo premuto a fondo.
Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciare che torni indietro da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa.Tirare leggermente indietro lo stantuffo per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa.



Se si ha bisogno solo di una parte dell'intera dose, usare la scala sulla siringa per aspirare il volume necessario di soluzione ricostituita, secondo le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere.

Tenendo il flaconcino verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lentamente lo stantuffo fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.

L)
Svitare l'adattatore con il flaconcino.



NovoEight è ora pronto per l'iniezione. Individuare un sito adatto e lentamente iniettare NovoEight in vena per un periodo di 2 - 5 minuti.

Smaltimento
Dopo l'iniezione, gettare con cautela tutta la soluzione di NovoEight non utilizzata, la siringa con il set di

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

infusione, il flaconcino con l'adattatore e altro materiale di scarto in accordo con le istruzioni del farmacista.

Non gettare con i rifiuti domestici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Novembre 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
United Kingdom

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater. par. 7 della direttiva 2001/83CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP presentato e concordato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).