



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº **3376**

BUENOS AIRES, **07 ABR 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-493-13-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto NOVOEIGHT®/ TUROCTOCOG ALFA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que a fojas 2082 a 2089 se encuentran el informe de evaluación clínica y a fojas 2091 a 2097 se encuentra el informe de evaluación técnica farmacéutica y biológica emitidos por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, mediante los cuales



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3376

se concluye que el producto, cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto NOVOEIGHT®/ TUROCTOCOG ALFA para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgos presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) mediante expediente 1-47-19049-13-8 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; 3) se considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) a los fines de garantizar la seguridad del producto, el titular deberá presentar material formativo para los médicos (con el objeto de minimizar los errores en la administración) y a los pacientes y sus cuidadores; 5) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto. Dichos informes deberán dirigirse a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos; 6) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3376

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo que asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3376

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto NOVOEIGHT®/ TUROCTOCOG ALFA dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

3376

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NOVOEIGHT® y nombre genérico TUROCTOCOG ALFA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los rótulos, prospectos e información para el paciente que obran a fojas 1741, 1764 y 1788 para rótulos, 1742 a 1750, 1765 a 1774 y 1789 a 1798 para prospectos y 1751 a 1763, 1775 a 1787 y 1799 a 1811 para información para el paciente; desglosándose las fojas 1741 para rótulos, 1742 a 1750 para prospectos y 1751 a 1763 para información para el paciente.

ARTICULO 3º.- En los rótulos, prospectos e información para el paciente autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

3376

leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 5º.- Establécese que la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional y con las condiciones y requerimientos impuestos por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos descriptos en el considerando de la presente disposición.

ARTICULO 6º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° **3376**

ARTICULO 8º.- La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entrada notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulo y prospecto aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-493-13-8

DISPOSICIÓN N°

mdg

3376


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO**NovoEight®****Factor VIII recombinante humano (Turoctocog alfa)
250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI**

Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de factor humano de coagulación VIII (rDNA), turoctocog alfa.

Un mL de NovoEight® contiene aproximadamente 62,5-750 UI de factor humano de coagulación VIII (rDNA), turoctocog alfa después de reconstituir.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de Farmacopea Europea. La actividad específica de NovoEight® es de 8337 UI/mg de proteína.

Excipientes: Polvo: Cloruro de sodio, L-histidina, Sacarosa, Polysorbato 80, L-metionina, Cloruro de calcio dihidratado, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico;
Solvente: Cloruro de sodio, Agua para inyectables estéril.

Posología y Forma de administración: ver prospecto adjunto.**Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar en heladera (2 °C – 8 °C). No congelar. Mantener el vial dentro de su estuche original para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución el medicamento debe ser usado inmediatamente; o dentro de las 4 horas si se almacena por debajo de 30°C o dentro de las 24 horas si se almacena a 2°C – 8°C. Guardar el producto reconstituido en el vial.

Mantener fuera del alcance de los niños.**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N° ...****Elaborado por:**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

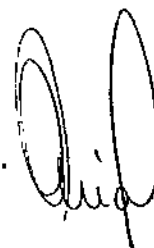
Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.


Av. Del Libertador 2740, Olivos,(B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.

Tel: 6393-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 Director Técnico



Dra. MARIA MARTA ABDALA
 ADJUNTA
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO**NovoEight®****Factor VIII recombinante humano (Turoctocog alfa)****250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI**

Polvo y solvente para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

Composición cuali-cuantitativa:

Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de factor humano de coagulación VIII (rDNA), turoctocog alfa.

NovoEight® contiene aproximadamente 62,5, 125, 250, 375, 500 o 750 UI/ml de factor humano de coagulación VIII (rDNA), turoctocog alfa después de reconstituir.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de Farmacopea Europea.

La actividad específica de NovoEight® es de aproximadamente 8,300 UI/mg de proteína.

Turoctocog alfa (factor de coagulación VIII recombinante humano (rDNA)) es una proteína purificada que contiene 1445 aminoácidos con una masa molecular de aproximadamente 166 kDa. Se produce utilizando tecnología de DNA recombinante en células de Ovario de Hámster Chino (CHO). Se trata de un producto Factor VIII de tercera generación, preparado sin la adición de derivados proteicos humanos o animales en el proceso celular, purificación o formulación final.

Turoctocog alfa es un factor VIII de coagulación humano recombinante truncado del dominio B (el dominio B consiste en 21 aminoácidos del dominio endógeno tipo B) sin ninguna otra modificación de la secuencia de aminoácidos.

Excipientes: *Polvo*: Cloruro de sodio, L-histidina, Sacarosa, Polysorbato 80, L-metionina, Cloruro de calcio dihidratado, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico; *Solvente*: Cloruro de sodio, Agua inyectable estéril.

Excipiente con efecto conocido:

0,31 mmol de sodio (18 mg de cloruro de sodio) por ml de solución reconstituida.

Forma Farmacéutica:

Polvo y solvente para solución inyectable.

Polvo o masa friable de color blanco o ligeramente amarillo.

Solución Inyectable transparente e incolora.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento y profilaxis del sangrado para pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos de edad.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Posología y forma de administración:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de hemofilia.

Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución dependerá de la severidad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y cantidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa como Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para productos de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII es expresada ya sea como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en humanos) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una UI de actividad de Factor VIII es equivalente a la cantidad de Factor VIII en un mL de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en los hallazgos empíricos de que 1 UI de factor VIII por Kg de peso corporal genera un aumento en la actividad plasmática del factor VIII de 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/Kg por UI/dL)

La cantidad y la frecuencia de la administración siempre deben orientarse a alcanzar la efectividad clínica en cada caso individual.

En caso de los eventos hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o en UI/dL) en el periodo correspondiente. Se puede usar la siguiente tabla para guiar la dosificación en los episodios de sangrado y en cirugía:

Tabla 1: Guía para la dosificación en episodios de sangrado y en cirugía

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i>		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular u oral	20-40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas hasta que el episodio de sangrado indicado por el dolor se resuelva o hasta que cese.
<i>Moderada</i>		
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3-4 días o más hasta que el dolor y la incapacidad aguda desaparezcan.



Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

*Mayor*Hemorragias con
compromiso de vida

60-100

Repetir la inyección cada 8 a 24
horas hasta que el riesgo cese.**Cirugía**Cirugía menor
(incluyendo extracción
dental)

30-60

Repetir cada 24 horas si fuera
necesario hasta que cese el
sangrado.

Cirugía mayor

80-100 (pre y post
operatorio)Mantener el nivel de factor VIII
por medio de inyecciones
repetidas cada 8-24 horas hasta
que se alcance cicatrización,
después ajustar la terapia por al
menos 7 días más para
mantener la actividad del factor
VIII en un 30 % a 60 % (UI/dL).*Monitoreo del tratamiento*

Durante el curso de tratamiento, se recomienda una determinación apropiada del factor VIII para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de las inyecciones repetidas. En el caso de las cirugías mayores en particular, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Los pacientes pueden variar en su respuesta individual al factor VIII, alcanzando diferentes niveles de recupero *in vivo* y demostrando diferentes vidas medias.

Profilaxis

En profilaxis a largo plazo para prevenir episodios de sangrado en personas con hemofilia A severa, las dosis recomendadas usualmente son de 20-40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal cada día alterno o 20-50 UI de factor VIII por Kg de peso corporal 3 veces a la semana. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesario intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Población pediátrica

En profilaxis a largo plazo para prevenir episodios de sangrado en pacientes menores de 12 años, se recomiendan dosis de 25-50 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal cada dos días o de 25-60 UI de Factor VIII por Kg de Peso corporal 3 veces a la semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años la dosis recomendada es la misma que para adultos.

Cirugía

No se tiene experiencia en cirugía mayor en pacientes pediátricos.

Ancianos

No se tiene experiencia en pacientes >65 años.

Pacientes sin tratamiento previo

No ha sido establecida la eficacia y seguridad en pacientes sin tratamiento previo. No hay información disponible.

Método de administración

Vía intravenosa.

La velocidad de infusión recomendada para NovoEight® es 1-2 mL/min. La velocidad debe determinarse según el nivel de comodidad del paciente.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto antes de la administración, ver la sección *Instrucciones de Uso*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacción alérgica conocida a proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias de uso

Hipersensibilidad

Como cualquier producto proteico intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad alérgicas son posibles con NovoEight®. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe advertir al paciente de discontinuar el uso de NovoEight® inmediatamente y contactar a su médico y/o buscar tratamiento médico de emergencia. Los pacientes deber ser informados sobre los primeros síntomas de hipersensibilidad temprana incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar para shock.

Inhibidores

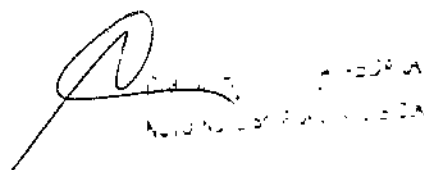
La formación de anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en Unidades Bethesda (BU) por mL de plasma utilizando la prueba modificada. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII, el riesgo es máximo los primeros 20 días de exposición. Raramente los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente respecto al desarrollo de inhibidores por medio de una observación clínica apropiada y mediante pruebas de laboratorio. Si la actividad del factor VIII deseada no se alcanza o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe llevar a cabo la prueba para la detección de inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de individuos con hemofilia e inhibidores de factor VIII.

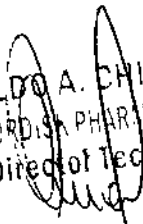
Se recomienda fuertemente registrar el nombre y el número de lote del medicamento cada vez que se administre NovoEight® a un paciente con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Consideraciones relacionadas con los excipientes

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,31 mmol de sodio (18 mg de cloruro de sodio) por ml de solución reconstituida. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMASIA ARG S.A.
Director Técnico



Población pediátrica

Las advertencias y precauciones indicadas son aplicables a adultos y niños.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacciones con NovoEight®.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con NovoEight®. Basados en la rara ocurrencia de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, NovoEight® debe usarse durante el embarazo y lactancia, solamente si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:

NovoEight® no tiene influencia en la capacidad de conducir o usar maquinaria.

Reacciones Adversas*Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas*

Durante la totalidad de los estudios clínicos con NovoEight®, se reportaron un total de 30 reacciones adversas en 19 de 214 pacientes expuestos a NovoEight®. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron aquellas en el sitio de inyección, incremento en las enzimas hepáticas y pirexia. De las 30 reacciones adversas, 2 fueron reportadas en 1 de 31 pacientes menores a 6 años, ninguna en el grupo de 6 a 18 años y 28 en fueron reportadas en 18 de 127 pacientes adultos.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII. Si se generan inhibidores de este tipo, la situación se pondrá de manifiesto como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación sigue la clasificación de sistemas de órganos de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas (SOC) y nivel de término preferente).

Las categorías de frecuencia se definieron de acuerdo con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no pueden ser estimadas con la información disponible). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentaron en orden decreciente de seriedad.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos

Clasificación sistémica	Frecuencia*	Reacción adversa
Desórdenes psiquiátricos	Poco común	Insomnio
Desórdenes en el sistema nervioso central	Poco común	Dolor de cabeza, mareos
Desórdenes cardíacos	Poco común	Taquicardia sinusal
Desórdenes vasculares	Poco común	Hipertensión, linfoedema



Desórdenes hepatobiliares	Común	Incremento en enzimas hepáticas**
Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo	Poco común	Urticaria
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en extremidades, dolor muscular
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones del sitio de inyección***
	Poco común	Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Poco común	Incremento del ritmo cardíaco
Heridas, envenenamiento y complicaciones	Poco común	Contusión

*Calculado en base al número total de pacientes en todos los estudios clínicos (214)

**Enzimas hepáticas elevadas, incluyen aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa y bilirrubina.

***Las reacciones en el sitio de reacción incluyen eritema, extravasación del sitio de inyección y prurito en el sitio de inyección.

Población pediátrica

En estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos entre 0 y 12 años de edad y 24 adolescentes entre 12 y 18 años, con hemofilia A severa, no se observó diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight entre los pacientes pediátricos y adultos.

Sobredosis:

No se han reportado síntomas por sobredosificación con el Factor VIII de coagulación recombinante NovoEight®.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247
- ✓ Hospital A Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones

Propiedades Farmacológicas

Grupo farmacológico: Antihemorrágico, factor de coagulación sanguínea VIII.

Mecanismo de acción

El turoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante humano (rDNA)) es una proteína purificada que contiene 1445 aminoácidos con una masa molecular aproximada de 166 kDa (calculado excluyendo las modificaciones post-translacionales). La molécula de turoctocog alfa es un polipéptido que contiene una cadena pesada de 87 kDa y una cadena ligera de 79 kDa, mantenidas unidas por medio de interacciones no covalentes. En factores VIII endógeno las cadenas pesadas contienen longitudes variables del dominio B, mientras que en el turoctocog alfa es una cadena B truncada con 21 residuos aminoácidos. En la molécula de turoctocog alfa se encontraron seis sitios potenciales para sulfatación de tirosina que mostraron estar sulfatadas en ella. Se ha determinado que el sitio de sulfatación de tirosina es

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Tyr1680 (longitud completa), el cual es importante para la unión del factor de von Willebrand, está completamente sulfatado en la molécula de turoctocog alfa.

NovoEight® contiene factor de coagulación VIII recombinante humano (rDNA), turoctocog alfa, una glicoproteína que tiene la misma estructura que el factor humano VIII cuando se activa, y las modificaciones post-translacionales que son similares a aquellas en la molécula derivada del plasma. Cuando se administra en infusión en pacientes hemofílicos, el factor VIII se une al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consiste de dos moléculas (factor VIII y Factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. El factor VIII actúa como un co-factor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X (X) a factor X activado (Xa). El factor X activado transforma la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y entonces se puede formar el coágulo. La hemofilia es un desorden hereditario de la coagulación sanguínea vinculado al sexo provocado por los niveles disminuidos del factor VIII:C lo que resulta en sangrados profusos en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante una terapia de reemplazo los niveles plasmáticos del factor VIII son aumentados, logrando una corrección temporal de la deficiencia del factor y, por consiguiente, la corrección de la tendencia al sangrado.

Eficacia clínica y seguridad

Se llevaron a cabo tres estudios multicéntricos, abiertos, no controlados para evaluar la seguridad y eficacia de NovoEight® en la prevención y tratamiento de sangrados en pacientes previamente tratados con hemofilia A severa (Actividad Factor VIII ≤ 1 %). Los estudios incluyeron 213 pacientes expuestos; 150 adolescentes o adultos sin inhibidores con edades desde los 12 años (≥ 150 días de exposición) y 63 pacientes pediátricos sin inhibidores por debajo de los 12 años (≥ 50 días de exposición). Continuaron en el estudio de extensión de seguridad 187 de los 213 pacientes. El tratamiento con NovoEight® mostró ser seguro y tener el efecto hemostático y preventivo deseado. Durante una exposición acumulada de más de 54000 días (correspondiente a 342 años pacientes), no se observó desarrollo de inhibidores de factor VIII en los estudios clínicos de fase 3a. Los sangrados traumáticos fueron más frecuentes entre los pacientes pediátricos, mientras que los sangrados espontáneos lo fueron entre los adolescentes y adultos. La vasta mayoría de los sangrados fueron leves/moderados en severidad y más frecuentemente localizados en articulaciones. Se llevó a cabo una evaluación general de la eficacia por parte del paciente (para el tratamiento en casa) o por el investigador (para el tratamiento bajo supervisión médica) usando una escala de cuatro puntos que va de excelente, bien, moderado y ninguno. El tratamiento de sangrados fue considerado exitoso cuando la respuesta hemostática fue catalogada como excelente o buena; y se consideró falla del tratamiento si fue catalogada como moderado o ninguno.

La proporción de éxitos en el tratamiento de sangrados cuando se pusieron en conjunto los datos de todos los ensayos fue de 85,9%.

De los 1377 sangrados reportados, 1244 de ellos (90,3%) se resolvieron con 1-2 infusiones de NovoEight®. La proporción de sangrados anualizada estimada cuando se colocaron en conjunto los datos de todos los ensayos fue de 4,89 sangrados/paciente/año a pesar del tratamiento para la prevención de sangrados.




Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK FARMACIA ARG. S.A.
 Director Técnico

Dos de los estudios originales incluyeron un sub-estudio de cirugía para pacientes que durante el curso del estudio necesitaron ser sometidos a cirugía mayor o menor que requirieran al menos 7 días de tratamiento diario con factor VIII, incluyendo el día de la cirugía. Se llevaron a cabo un total de 14 cirugías en 14 pacientes de las cuales 13 fueron cirugías mayores y 1 menor. Excepto por un adolescente, todos los pacientes bajo cirugía fueron adultos. La hemostasis fue exitosa en todas las cirugías y no se reportaron fallas en el tratamiento.

Propiedades Farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con NovoEight® se llevaron a cabo en pacientes con hemofilia A severa previamente tratados (Factor VIII ≤ 1 %). El análisis de las muestras plasmáticas se llevó a cabo usando tanto un análisis de coagulación en una etapa, como el ensayo cromatográfico.

Los parámetros farmacocinéticos derivados de un estudio abierto y secuencial comparando la farmacocinética y seguridad de NovoEight® y un fármaco de comparación en 23 pacientes previamente tratados ≥ 12 años de edad se muestran en la Tabla 3.

Los datos farmacocinéticos de las administraciones de dosis únicas de NovoEight® se listan en las Tablas 3 para el Ensayo de coagulación de un paso y Tabla 4 para el Ensayo cromogénico.

Tabla 3. Farmacocinética de dosis única de NovoEight® en pacientes con hemofilia A severa (Factor VIII ≤ 1 %), ensayo de coagulación de un paso

Parámetro	0 a < 6 años	6 a < 12 años	≥ 12 años
	n = 14	n = 14	n = 33
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Recupero (UI/mL)(UI/Kg)	0.018 (0.007)	0.020 (0.004)	0.022 (0.004)
AUC ((UI*h)/mL)	9.92 (4.11)	11.09 (3.73)	15.26 (5.77)
Cl ((mL/h/Kg)	6.21 (3.66)	5.02 (1.67)	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 _{máx} (UI/mL)	1.00 (0.58)	10.7 (0.35)	1.226 (0.41)
MRT (h)	9.63 (2.50)	9.91 (2.57)	14.19 (5.08)

Tabla 4. Farmacocinética de dosis única de NovoEight® en pacientes con Hemofilia A (Factor VIII ≤ 1 %), ensayo cromogénico

Parámetro	0 a < 6 años	6 a < 12 años	≥ 12 años
	n = 14	n = 14	n = 33
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Recupero (UI/mL)(UI/Kg)	0.022 (0.006)	0.025 (0.006)	0.029 (0,006)
AUC ((UI*h)/mL)	12.23 (4.36)	14.37 (3.48)	19.63 (7.73)
Cl ((mL/h/Kg)	4.59 (1.73)	3.70 (1.00)	2.86 (0.94)
t _{1/2} (h)	9.99 (1.71)	9.42 (1.52)	11,22 (6.86)



Vss (mL/Kg)	55.46 (23.53)	41.23 (6.00)	38.18 (10.24)
C _{máx} (UI/mL)	1.12 (0.31)	1.25 (0.27)	1.63 (0.50)
MRT (h)	12.06 (1.90)	11.61 (2.32)	14.54 (5.77)

Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables entre los pacientes pediátricos por debajo de los 6 años, y los pacientes entre 6 años y menos de 12 años de edad. Se observaron algunas variaciones en los parámetros farmacocinéticos de NovoEight® entre los pacientes adultos y los pediátricos. El Clearance mayor y la menor t_{1/2} vistos en pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos con hemofilia A pueden deberse en parte a el mayor volumen de plasma por kilogramo de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

En un estudio internacional que implicó a 36 laboratorios, se evaluó el rendimiento de NovoEight en estudios de FVIII:C y se comparó con un medicamento comercializado de Factor VIII recombinante de longitud completa. El estudio reveló que se obtienen resultados comparables y coherentes con ambos productos y que NovoEight® se puede medir en plasma de forma fiable sin necesidad de usar un estándar aparte para NovoEight®.

Datos de Seguridad Preclínica

Los datos no clínicos revelan que no existen problemas especiales en humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica y de toxicidad en dosis repetidas.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe ser mezclado con otros productos medicamentosos.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en heladera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Durante la vida útil, el producto puede ser almacenado a temperatura ambiente ≤ 30 °C por un solo periodo que no exceda los 6 meses. Una vez que el producto ha sido sacado de la heladera este no debe regresar a la misma. Por favor, registre el inicio del almacenamiento a temperatura ambiente en la caja del producto.

Mantener el vial dentro de su caja con la finalidad de protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto medicamentoso debe ser usado inmediatamente después de la reconstitución. Si el producto reconstituido no es usado inmediatamente debe ser usado dentro de 4 horas cuando se almacena a ≤ 30 °C y dentro de 24 horas cuando se almacena a 2 °C – 8 °C. Guardar el producto reconstituido en el vial.

Cualquier producto almacenado a temperatura ambiente que no se haya usado después de 4 horas debe ser desechado.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Naturaleza y contenido del contenedor

Cada envase de NovoEight® 250 - 3000 UI polvo y solvente para solución inyectable contiene:

- 1 vial de vidrio (Tipo I) con polvo y un tapón de goma de clorobutilo.
- 1 adaptador estéril de viales para reconstituir.
- 1 jeringa prellenada con 4 mL de solvente con un tope (polipropileno), un tapón de goma (bromobutilo) y una tapa con tapón (bromobutilo).
- 1 émbolo (polipropileno).

Instrucciones de uso, manejo y desecho

NovoEight® debe administrarse por vía intravenosa después de la reconstitución del polvo con el solvente proporcionado en la jeringa. Después de la reconstitución la solución aparece como una solución transparente o ligeramente opalescente. No usar soluciones que sean turbias o que tengan depósitos.

También necesitará de un set de infusión (tubo y aguja de mariposa), torundas con alcohol estéril, gasas y cinta. Estos materiales no están incluidos en el empaque de NovoEight®.

Siempre usar una técnica aséptica.

Siga las instrucciones detalladas al reverso (**Instrucciones sobre cómo usar NovoEight®**)

Desecho: Deseche de manera segura cualquier resto de producto no utilizado y otros materiales residuales de acuerdo a los requerimientos locales.

Mantener fuera del alcance de los niños

Disposición N°....

Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N°

Fabricado por:

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

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. Del Libertador 2740
(B1636DSU) Olivos, Pcia. De Buenos Aires
Tel: (011) 6393-6686
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli, Farmacéutico

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.



Información para el paciente

- NovoEight® 250 UI, polvo y solvente para solución inyectable**
- NovoEight® 500 UI, polvo y solvente para solución inyectable**
- NovoEight® 1000 UI, polvo y solvente para solución inyectable**
- NovoEight® 1500 UI, polvo y solvente para solución inyectable**
- NovoEight® 2000 UI, polvo y solvente para solución inyectable**
- NovoEight® 3000 UI, polvo y solvente para solución inyectable**

Factor VIII recombinante humano (turoctocog alfa)

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

Lea todo este instructivo cuidadosamente antes de comenzar a usar este medicamento, ya que contiene información importante para usted

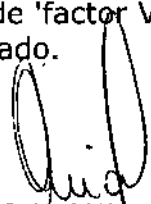
- Conserve este instructivo. Puede necesitar leerlo otra vez.
- Si tiene alguna pregunta adicional, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe dárselo a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de su enfermedad son similares a los suyos.
- Si presentara algún efecto indeseado, consulte a su médico. Esto incluye efectos indeseables no descritos en este instructivo. (Ver Sección 4)

¿Qué hay en este prospecto?

1. ¿Qué es NovoEight® y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar NovoEight®?
3. ¿Cómo usar NovoEight®?
4. Posibles efectos indeseables
5. ¿Cómo almacenar NovoEight®?
6. Contenido del empaque y otra información

1. ¿Qué es NovoEight® y para que se utiliza?

- NovoEight® contiene la sustancia activa turoctocog alfa, factor humano de coagulación VIII. producido por medio de tecnología recombinante de DNA. Factor VIII es una proteína natural que se encuentra en la sangre y ayuda a que esta coagule.
- NovoEight® se usa para el tratamiento y prevención de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (Deficiencia de factor VIII desde el nacimiento) y puede utilizarse en todos los grupos de edad.
- En pacientes con hemofilia A, el factor VIII está ausente o no funciona correctamente. NovoEight® reemplaza esta falla o ausencia de 'factor VIII' y ayuda a que la sangre forme un coágulo en el sitio del sangrado.


Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 Director Técnico

2. ¿Qué necesita saber antes de usar NovoEight®?

No use NovoEight®:

- Si usted es alérgico a la sustancia activa o alguno de los otros ingredientes de este medicamento. (Listados en la sección 6).
- Si usted es alérgico a proteínas de hámster.

No use NovoEight® si cualquiera de los dos enunciados anteriores corresponde a usted. Si no está seguro, hable con su médico antes de usar el producto.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de utilizar NovoEight®

Hay una rara chance de que pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica severa e inesperada) con NovoEight®. Signos tempranos de reacción alérgica son erupción, urticaria, ronchas, picazón generalizada, hinchazón de labios y lengua, dificultad para respirar, sibilancias, opresión en el pecho, sensación general de malestar y mareos.

Si alguno de estos síntomas ocurre, deje de inyectarse inmediatamente y contacte a su médico.

Hable con su médico si usted piensa que su sangrado no está siendo controlado con la dosis que recibe, puede haber muchas razones para ello. Algunas personas que usan este medicamento pueden desarrollar anticuerpos al factor VIII (conocidos también como 'inhibidores del factor VIII'). Los inhibidores del factor VIII hacen menos efectiva la prevención y control del sangrado de NovoEight®. Si esto ocurre, usted puede necesitar una dosis más elevada de NovoEight® o un medicamento diferente para controlar su sangrado. No incremente la dosis total de NovoEight® para controlar su sangrado sin hablar con su médico. Usted debe decirle a su médico si ha sido tratado previamente con productos de factor VIII, especialmente si ha desarrollado inhibidores, dado que puede haber un mayor riesgo de que ocurra nuevamente.

Otro medicamentos y NovoEight®

Avise a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o si pudiera tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o en lactancia, o piense que está embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar el medicamento.

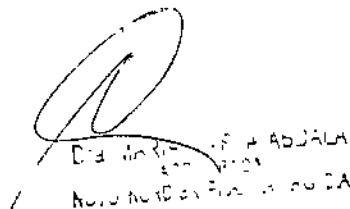
Manejo y uso de maquinaria

NovoEight® no tiene influencia en su capacidad para conducir o usar herramientas o maquinaria.

NovoEight® contiene sodio



Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Hable con su médico si usted tiene una dieta restringida de sodio.

3. ¿Cómo usar NovoEight®?

Su tratamiento con NovoEight® debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento pacientes con Hemofilia A.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Su médico calculará su dosis. Ello dependerá de su peso y la razón por la cual está utilizando este medicamento.

Prevención de sangrados

La dosis usual de NovoEight® es de 20 a 50 Unidades Internacionales (UI) por Kg de peso corporal. La inyección se administra cada 2 a 3 días.

Tratamiento del sangrado

La dosis de NovoEight® dependerá de su peso corporal y los niveles a alcanzar de factor VIII. La cantidad de NovoEight® necesaria dependerá de donde es el sangrado y qué tan severo es.

Uso en niños y adolescentes

NovoEight® se puede usar en niños de todas las edades. En niños menores de 12 años pueden ser necesarios dosis más elevadas o a mayor frecuencia. En niños mayores de 12 años y adolescentes se puede utilizar la misma dosis que en adultos.

Cómo se administra NovoEight®

NovoEight® es administrado como inyección intravenosa. Ver 'Instrucciones sobre cómo usar NovoEight®' para mayor información.

Si usa más NovoEight® del que debería

Si usted usa más NovoEight® del que debería, avise a su médico o vaya al hospital inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

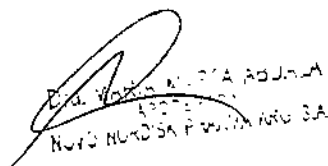
- ✓ Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247.
- ✓ Hospital A Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- ✓ Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones.

Si olvidó usar NovoEight®

Usted debe contactar a su médico si usted ha dejado de tomar una dosis y no sabe cómo compensarlo.

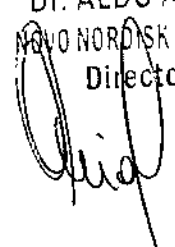
Si usted deja de usar NovoEight®

Si usted deja de usar NovoEight® puede no estar protegido contra el sangrado o el sangrado actual puede no parar. No deje de usar NovoEight® sin consultarlo con su médico.

Dr. Aldo A. Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Si tiene preguntas adicionales sobre este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan. Se pueden presentar los siguientes efectos adversos con este medicamento.

Los síntomas graves, incluyendo dificultad para tragar o respirar e hinchazón o enrojecimiento de las manos o cara, requieren un tratamiento rápido de emergencia.

Si usted presenta una reacción alérgica severa, su médico puede cambiar su medicamento.

Efectos adversos Comunes (pueden afectar hasta 1 de 10 personas)

- Análisis de sangre que muestren cambios en el funcionamiento hepático
- Reacciones (enrojecimiento e hinchazón) alrededor del sitio donde se inyectó el medicamento

Efectos adversos poco comunes (pueden afectar hasta 1 de 100 personas)

- Sensación de cansancio
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo
- Dificultad para dormir (Insomnio)
- Ritmo cardíaco elevado
- Presión Sanguínea elevada
- Sarpullido
- Fiebre
- Endurecimiento de músculos
- Dolor en músculos
- Dolor en extremidades
- Hinchazón de piernas y pies
- Enfermedad de las articulaciones
- Sensación de calor
- Moretones

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes son los mismos que los observados en adultos.

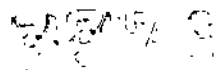
5. ¿Cómo almacenar NovoEight®?

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.




Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL



FOLIO
1755

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento establecida en el estuche y en las etiquetas del vial y de la jeringa pre-llenada. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes establecido.

Mantener en el estuche original para protegerlo de la luz.

Mantener en el refrigerado (2°C – 8 °C). No congelar.

NovoEight® en su estuche original antes de reconstituir puede almacenarse a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) por un solo periodo que no exceda los 6 meses. Por favor, registre la fecha cuando usted comenzó a guardar NovoEight® a temperatura ambiente en el estuche del producto. No almacene NovoEight® en la heladera nuevamente una vez que se ha dejado a temperatura ambiente.

Una vez que se haya reconstituido el producto NovoEight® debe usarse inmediatamente. Si usted no puede usar la solución de NovoEight® inmediatamente, debe ser utilizado dentro de las 4 horas mientras sea almacenado por debajo de 30°C y dentro de las 24 horas mientras sea almacenado entre 2°C y 8°C. Almacenar el producto reconstituido en el vial. Si el medicamento no se usa inmediatamente, puede perder su esterilidad y ser causa de una infección. No guarde el medicamento sin el consejo de su médico.

El polvo en el vial aparece como un polvo blanco o ligeramente amarillo. No usar el polvo si el color ha cambiado.

La solución reconstituida será transparente a ligeramente opalescente. No use el medicamento si nota alguna turbidez o contiene partículas visibles.

No tire ningún medicamento por los desagües o alcantarillas. Consulte a su farmacéutico como desechar los medicamentos que ya no use más. Estas medidas ayudarán a proteger el ambiente.

6. Contenido del empaque y otra información

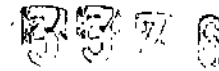
¿Qué contiene NovoEight®?

- La sustancia activa es turoctocog alfa (factor humano de coagulación VIII recombinante (rDNA)). Cada vial de NovoEight® contiene normalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de turoctocog alfa.
- Los otros ingredientes son L-histidina, sacarosa, polysorbato 80, cloruro de sodio, L-metionina, cloruro de calcio dihidratado, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.
- El ingrediente en el solvente es cloruro de sodio al 9 mg/mL (0,9%).

Después de reconstituir con el solvente provisto (cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) solución inyectable), las soluciones preparadas contienen 62,5; 125; 250; 375; 500 o 750 UI turoctocog alfa por mL, respectivamente (con base en la concentración de turoctocog alfa, 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI).

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL



Cómo luce NovoEight® y el contenido del empaque

NovoEight® se encuentra disponible en envases que contienen 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI.

Cada envase de NovoEight® contiene un vial con polvo blanco o ligeramente amarillo, una jeringa prellenada con 4 mL de solución transparente e incolora, un émbolo y un adaptador de vial.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N°
Disposición N°....**

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Av. Del Libertador 2740
(B1636DSU) Olivos, Pcia. De Buenos Aires
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli, Farmacéutico
Servicio de Atención al Cliente
Tel: 0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca

Uy

[Handwritten signature]
Dra. ANTONIA F. LA ADJUNTA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

[Handwritten signature]
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Instrucciones sobre como usar NovoEight®

LEA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE USAR NOVOEIGHT®

- NovoEight® se presenta como un polvo. Antes de la inyección (administración) debe ser reconstituído con el solvente suministrado en la jeringa prellenada. El solvente es buffer cloruro de sodio. El producto reconstituído debe ser inyectado en su vena (inyección intravenosa). El equipo incluido en este envase está diseñado para reconstituir e inyectar NovoEight®.
- También necesitará de un set de infusión (tubo y aguja de mariposa), torundas con alcohol estéril, gasas y cinta. Estos materiales no están incluidos en el empaque de NovoEight®.
- No use el equipo sin el entrenamiento adecuado de su médico o enfermera.
- Siempre lave sus manos y asegúrese que el área alrededor suyo esté limpia.
- Cuando prepara e inyecta medicación directamente a su vena, es importante que utilice una técnica limpia, libre de gérmenes (aséptica). Una técnica inapropiada puede introducir gérmenes que infectan la sangre.
- No abra el equipo hasta que no esté listo para usarlo.
- No use el equipo si sospecha que está contaminado. En su lugar, utilice un nuevo equipo.
- No use el equipo si este se ha caído o si está dañado. Use un nuevo equipo en su lugar.
- **No use el equipo si ha vencido.** Use uno nuevo en su lugar. La fecha de vencimiento se encuentra impresa luego del "Vence" en la caja, en el vial, en el adaptador del vial y en la jeringa prellenada.
- No deseche ninguno de los artículos hasta que se haya administrado la solución reconstituída.
- El equipo es para uso individual.

Contenido:

El envase contiene:

- 1 vial con NovoEight® polvo
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa pre-llenada con solvente
- 1 émbolo (colocado bajo la jeringa)

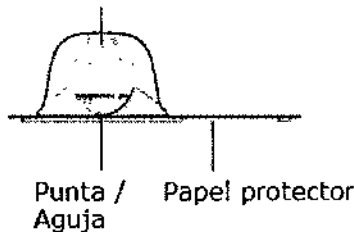
Vial con polvo

Tapa de plástico



Adaptador de vial

Tapa protectora



Handwritten mark

Handwritten signature and stamp

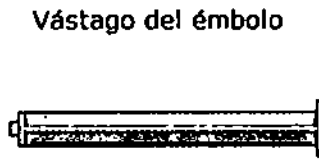
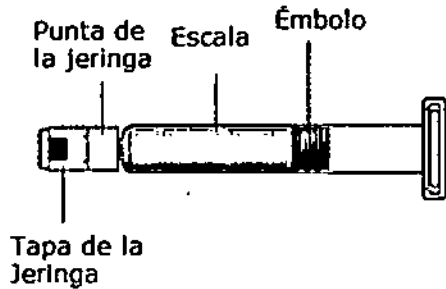


Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Jeringa prellenada con solvente

Émbolo



1. Preparación del vial y la jeringa

Tome la cantidad de envases de NovoEight® que necesite.

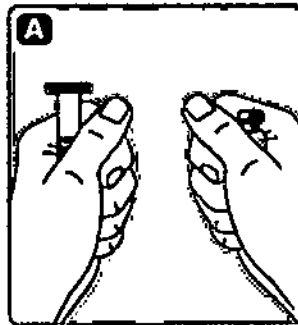
Verifique la fecha de caducidad.

Verifique el nombre, la potencia y color del envase, para asegurarse de que contenga el producto correcto.

Lave sus manos y séquelas apropiadamente con una toalla limpia o aire seco.

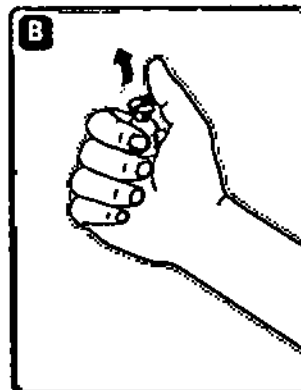
Tome el vial, el adaptador del vial y la jeringa prellenada fuera de la caja. Deje el émbolo sin tocar en la caja.

Ponga el vial y la jeringa prellenada a temperatura ambiente. Usted puede hacer esto tomándolos entre sus manos hasta que la temperatura se sienta igual. No utilice ninguna otra vía para calentar el vial y la jeringa pre-llenada.



Retire la tapa de plástico del vial. Si la tapa de plástico no está o se ha removido, no use el vial.

Limpie el tapón de goma con una torunda con alcohol estéril y permita que se seque al aire por unos minutos antes de su uso para asegurar de que esté libre de gérmenes. No toque el tapón de goma con sus dedos ya que puede transferir gérmenes.



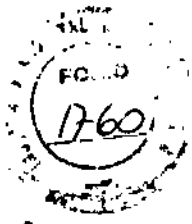
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



<p>2. Ajuste del adaptador del vial</p> <p>Retire el papel protector del adaptador del vial.</p> <p>Si el papel protector no se encuentra completamente sellado o está roto, no use el adaptador del vial.</p> <p>No saque el adaptador del vial fuera de su tapa protectora con sus dedos. Si toca la aguja del adaptador del vial, puede transferir gérmenes con sus dedos.</p>	
<p>Coloque el vial en una superficie dura y plana.</p> <p>Voltee la tapa protectora e inserte el adaptador del vial en el vial.</p> <p>Una vez ajustado, no retire el adaptador del vial de este.</p>	
<p>Presione ligeramente la tapa protectora con sus dedos índice y pulgar como se muestra en la figura.</p> <p>Retire la tapa protectora del adaptador del vial.</p> <p>No retire el adaptador del vial cuando se retire la tapa protectora.</p>	
<p>3. Ajuste el émbolo y la jeringa</p> <p>Sujete el émbolo por el extremo ancho y sáquelo de la caja. no toque los lados de la rosca del émbolo. Si toca los lados o el centro, pueden transferirse gérmenes de sus dedos.</p> <p>Inmediatamente conecte el émbolo a la jeringa atornillando en el sentido de las manecillas del reloj en el émbolo de la jeringa prellenada hasta que se sienta resistencia.</p>	

Dr. ALDO A. CHARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

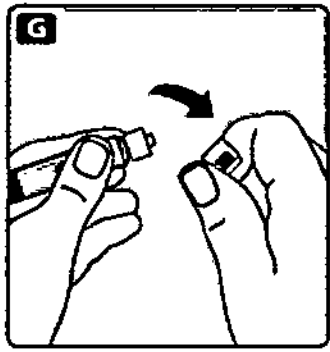
[Handwritten signature and illegible text]



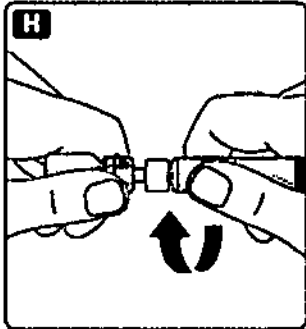
Retire la tapa de la jeringa prellenada doblando hasta que la perforación se rompa.

No toque la punta de la jeringa debajo de la tapa retirada. Si toca la punta de la jeringa, pueden transferirse gérmenes de sus dedos.

Si la tapa de la jeringa no está o se ha retirado, no use la jeringa prellenada.



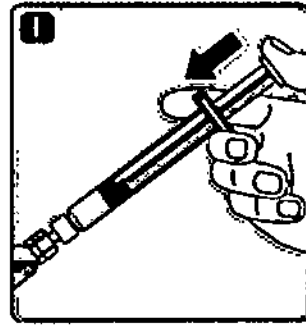
Atornille la jeringa prellenada de manera segura en el adaptador del vial hasta que se sienta una resistencia.



4. Reconstitución del polvo con el solvente.

Sujete la jeringa prellenada firmemente con la punta al vial apuntando hacia abajo.

Presione el émbolo para inyectar todo el solvente en el vial.



Ch

[Signature]
D. NARRA...
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

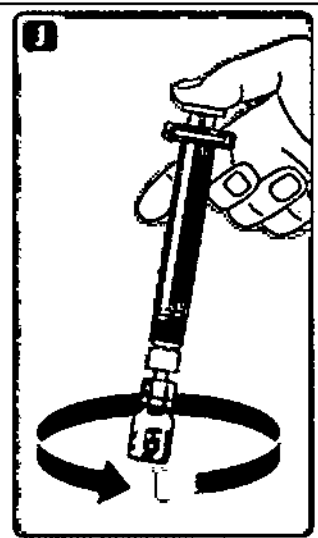
[Signature]
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Mantenga el émbolo presionado y gire cuidadosamente el vial hasta que el polvo se disuelva completamente.

No agite el vial debido a que esto producirá espuma.

Verifique la solución reconstituida. Esta debe ser transparente a ligeramente opalescente (ligeramente turbia). **Si usted nota partículas visibles o una mala coloración, no lo use.** Usar un nuevo envase en su lugar.



Se recomienda usar NovoEight® inmediatamente después de ser reconstituido. Esto se debe a que si se deja sin usar, el producto podría no ser más estéril y podría causar infecciones.

Si usted no puede usar la solución NovoEight® inmediatamente, debe ser utilizado dentro de las 4 horas mientras sea almacenado por debajo de 30°C y dentro de las 24 horas mientras sea almacenado entre 2°C y 8°C. Almacenar el producto reconstituido en el vial.

No congele la solución reconstituida de NovoEight® ni lo guarde en la jeringa.

Mantenga la solución reconstituida de NovoEight® protegida de la luz directa.

No conserve la solución reconstituida sin avisar a su médico.

ⓘ
Si su dosis requiere más de un vial, repita las etapas A a J con viales, adaptadores de viales y jeringas prellenadas adicionales hasta que tenga la dosis que requiera.

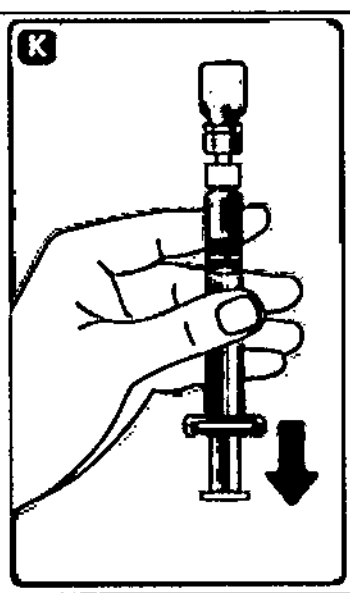
Mantenga el émbolo presionado completamente.

Gire la jeringa con el vial boca abajo.

Deje de presionar el émbolo y permita que se mueva hacia atrás por sí mismo mientras la jeringa se llena con solución reconstituida.

Tire ligeramente del émbolo para permitir que toda la solución reconstituida se llene en la jeringa.
Si se diera el caso de haber mucho aire en la jeringa, inyectar el aire de vuelta en el vial.

En caso de necesitar solamente una parte



Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



<p>del vial, utilice la escala de la jeringa para ver cuanta solución reconstituida debe tomar.</p> <p>Mientras mantiene el vial hacia abajo, golpee ligeramente la jeringa para permitir que cualquier burbuja de aire vaya a la punta de la jeringa.</p> <p>Presione el émbolo hasta que todas las burbujas hayan desaparecido.</p>	
<p>Desatornille el adaptador del vial con el vial.</p> <p>No toque la punta de la aguja. Si toca la punta de la jeringa, pueden transferirse gérmenes de sus dedos.</p>	

5. Inyección de la solución reconstituida

NovoEight® está listo ahora para ser inyectado en su vena.

Inyecte la solución reconstituida según la instrucción de su médico o enfermera.

Inyecte lentamente en un lapso de tiempo de 2 a 5 minutos.

No mezcle NovoEight® con cualquier otra infusión o medicamento intravenoso.

Inyección de la solución por medio de un catéter venoso central o puerto permanente:

Use una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Pregunte a su médico o enfermera para instrucciones específicas.

Si la línea necesita ser enjuagada antes o después de usar NovoEight®, use solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %).

<p>Descarte</p> <p>Después de la inyección, descarte de manera segura toda la solución de NovoEight® que no ha utilizado, la jeringa con el juego de infusión y el vial con el adaptador del vial así como cualquier otro material de desecho según las instrucciones de un especialista.</p> <p>No tire los desechos en desagües ordinarios o en el drenaje de la casa.</p>	
--	--

CS

[Handwritten signature]

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL

5376



No desarme el equipo antes de su descarte final.

No reutilice el equipo.

AW

[Signature]
E. A. CHIARELLI
DIRECTOR TÉCNICO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

[Signature]
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 87888

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NOVOEIGHT®

Nombre Genérico (IFA/s): TUROCTOCOG ALFA

Entidad Molecular nueva: Si

Concentración: 250 UI 4 ml (62,5 UI/ml), 500 UI 4 ml (125 UI/ml), 1000 UI 4ml (250 UI/ml); 1500 UI 4ml (375 UI/ml), 2000 UI 4 ml (500 UI/ml), 3000 UI 4 ml (750UI/ml)

Fórmula farmacéutica: Liofilizado y Solvente para solución inyectable.

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica
o porcentual**

La concentración de los excipientes para la formulación del producto terminado es la siguiente:

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
TUROCTOCOG ALFA	250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000	UI/ml

Excipientes	Contenido por unidad	Unidad de medida
Cloruro de sodio	36	Mg/ml
Sacarosa	12	Mg/ml
Cloruro de Calcio dihidratado	1	Mg/ml
L -Histidina	6.0	Mg/ml
Hidróxido de Sodio	Ajuste PH	q.s
Acido Clorhídrico	Ajuste PH	q.s
L-Metionina	, 0.22	Mg/ml
Polisorbato 80	0.4	Mg/ml
Agua para inyectable	----	c.s.p 1.00 ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Cada envase de NovoEight 250- 3000 UI polvo y solvente para solución inyectable contiene: Vial de vidrio (tipo I) con polvo y tapón de goma de clorobutilo, adaptador estéril de viales para reconstituir, 4 ml de

solvente en una jeringa prellenada con un tope (polipropileno), un tapón de goma (bromobutilo) y una tapa con tapón (bromobutilo), émbolo (polipropileno).

Contenido por envase primario: vial de vidrio con polvo liofilizado conteniendo 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de TRUCTOCOG ALFA, y jeringa prellenada conteniendo 4 ml de solvente para reconstitución del liofilizado

Período de vida útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en refrigeración (2°C-8°C). No congelar. Durante la vida útil, el producto puede ser almacenado a temperatura ambiente $\leq 30^{\circ}\text{C}$ por un solo período que no exceda los 6 meses. Una vez que el producto ha sido sacado del refrigerador este no debe regresar al mismo. Registrar el inicio de almacenamiento a temperatura ambiente en la caja del producto. Mantener el vial dentro de su caja con la finalidad de protegerlo de la luz.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Código ATC: B02BD02-FACTOR VIII de coagulación.

Vía/s de administración: Vía Intravenosa.

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Tratamiento y profilaxis del sangrado para pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES

NOVO NORDISK A/s Planta en Brennum Park 25 k, Localidad de Hillerød-Dinamarca.- Fabricantes del ingrediente farmacéutico activo biológico.

NOVO NORDISK A/s Planta en Novo Alle, Localidad de Bagsváerd de Provincia de Novo Allé; Dinamarca. Almacenamiento del banco de células maestro y del banco de células de trabajo y liberación del producto terminado.

NOVO NORDISK A/s Planta en Hagedornsvej 1, Localidad de Gentofte, Dinamarca. Formulación, llenado, liofilización, inspección y control de calidad (ensayos microbiológicos) del producto terminado.

NOVO NORDISK A/s Planta en Hallas Alle, Localidad de Kalundborg, Dinamarca. Acondicionamiento secundario.

NOVO NORDISK A/s Planta en Eifenbahnstrasse 2-4, Localidad de Langenargen, Alemania. Elaboración del disolvente.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. Av. Del Libertador 2.740, Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Expediente N° 1-47-1110-493-13-8

DISPOSICIÓN N° **3376**


DR. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA