



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX2020-12847739-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2020-12847739-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A, solicita la autorización de nuevos etiquetas, rotulo, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada NOVOSEVEN/ FACTOR VIIA RECOMBINANTEE HUMANO, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N°48.580.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2020-16886324-APN-DERM#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., las nuevas etiquetas,

rotulo, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada NOVOSEVEN/
FACTOR VIIA RECOMBINANTEE HUMANO, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE
PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 48.580.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase el texto de Etiquetas que consta en el Anexo IF-2020-18757340-APN-
DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Autorízase el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF-2020-18751311-APN-DECBR
#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Autorízase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2020-18751052-APN-
DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Autorízase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-18750873-
APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.580 cuando el mismo se presente
acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 7°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente
Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2020-12847739-APN-DGA#ANMAT

Proyecto de Información para el Paciente

NovoSeven® MixPro®
Factor VIIa Recombinante Humano
Eptacog alfa (activado)

1 mg (50 KUI)

2 mg (100 KUI)

5 mg (250 KUI)

8 mg (400 KUI)

Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Venta bajo receta

Industria danesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento dado que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si tiene algún efecto adverso, informe a su médico. Esto incluye a cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto (ver *Sección 4: Posibles efectos adversos*).

Qué contiene el prospecto:

- 1. ¿Qué es NovoSeven® MixPro® y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de usar NovoSeven® MixPro®?**
- 3. Cómo usar NovoSeven® MixPro®**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Cómo almacenar NovoSeven® MixPro®**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

Al dorso: Instrucciones de uso de NovoSeven® MixPro®

1. ¿Qué es NovoSeven® MixPro® y para qué se utiliza?

NovoSeven® MixPro® es un factor de coagulación de la sangre. Actúa activando el sistema de coagulación de la sangre en el lugar de la hemorragia cuando los factores de coagulación propios no funcionan.

NovoSeven® MixPro® se utiliza para el tratamiento de sangrados y la prevención de sangrados excesivos luego de intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos importantes. El tratamiento temprano con NovoSeven® MixPro® reduce la cantidad y duración del sangrado. Funciona en todo tipo de sangrados, incluyendo el sangrado de articulaciones. Esto reduce la necesidad de hospitalización y días de ausencia en el trabajo o escuela.

Es utilizado en ciertos grupos de personas:

- **Si ha nacido con hemofilia** y no responde de la forma esperada al tratamiento con factores VIII o IX.
- Si tiene **hemofilia adquirida**.
- Si tiene **deficiencia de factor VII**.
- Si tiene **trombastenia de Glanzmann** (un trastorno hemorrágico) y su condición no se puede tratar de forma efectiva mediante transfusión de plaquetas, o si las plaquetas no están fácilmente disponibles.

2. ¿Qué necesita saber antes de usar NovoSeven® MixPro®?

No use NovoSeven® MixPro®



Dr. Aldo Chiarelli
 Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
 Director Técnico - Apoderado
 MP 15659 - MN 11945



- Si es **alérgico a eptacog alfa** (componente activo de NovoSeven® MixPro®) o a alguno de los otros componentes de este medicamento (listados en la *sección 6: Contenido del envase e información adicional*).
- Si es **alérgico a proteínas de ratón, hámster o bovinas** (como la leche de vaca).

Si alguno de estos casos aplica a usted, **no utilice NovoSeven® MixPro®. Hable con su médico.**

Advertencias y precauciones

Antes del tratamiento con NovoSeven® MixPro®, asegúrese de que su médico sepa:

- Si acaba de someterse a una **intervención quirúrgica**.
- Si acaba de sufrir un **traumatismo por aplastamiento**.
- Si sus **arterias son más estrechas** debido a una enfermedad (ateroesclerosis).
- Si tiene un riesgo elevado de formación de **coágulos de sangre** (trombosis).
- Si padece una **enfermedad hepática** grave.
- Si padece una **infección grave con compromiso de la sangre** (septicemia).
- Si es propenso a padecer **coagulación intravascular diseminada** (CID, situación en la que se forman coágulos de sangre en el torrente sanguíneo) debe ser monitorizado cuidadosamente.

Si alguna de estas condiciones le ocurren a usted, **comuníquese a su médico antes de usar este medicamento.**

Otros medicamentos y NovoSeven® MixPro®

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede llegar a utilizar otros medicamentos.

No use NovoSeven® MixPro® al mismo tiempo que *concentrados de complejos de protrombina* o rFXIII. Debe consultar a su médico antes de utilizar NovoSeven® MixPro® si también está utilizando factor VIII o IX.

Existe experiencia limitada en el uso de NovoSeven® MixPro® junto con otros medicamentos llamados *drogas antifibrinolíticas* (como ácido aminocaproico o ácido tranexámico) que también son utilizadas en el control de sangrados. Debe hablar con su médico antes de utilizar NovoSeven® MixPro® junto con estos medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, piensa que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico antes de usar NovoSeven® MixPro®.

Manejo y uso de máquinas

No hay estudios sobre el efecto de NovoSeven® MixPro® sobre la capacidad de manejar y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay razón médica para pensar que pueda afectar su capacidad.

3. Cómo usar NovoSeven® MixPro®

El polvo de NovoSeven® MixPro® debe ser reconstituido con su disolvente y luego inyectado en una vena. Vea al dorso las instrucciones detalladas.

Cuándo tratarse usted mismo

Comience el tratamiento de un sangrando lo antes posible, idealmente dentro de las 2 horas.

- **En caso de un sangrado leve o moderado**, debe tratarse usted mismo tan pronto como sea posible, idealmente en su casa.



• **En caso de un sangrado severo**, debe contactar a su médico. En general, los sangrados severos son tratados en el hospital y puede aplicarse usted mismo la primera dosis de NovoSeven® MixPro® en el camino hacia allí.

No debe continuar con el tratamiento en el domicilio durante más de 24 horas sin consultar a su médico.

• Cada vez que use NovoSeven® MixPro®, **debe comunicarlo cuanto antes a su médico o a su hospital.**

• Si no se controla la hemorragia dentro de las 24 horas, **contacte a su médico inmediatamente. En general, es necesaria la atención en el hospital.**

Dosis

La primera dosis debe ser administrada lo más pronto posible luego de comenzado el sangrado. Hable con su médico sobre cuándo utilizar las inyecciones y por cuánto tiempo debe seguir utilizándolas.

El médico fijará su dosis teniendo en cuenta su peso corporal, estado y tipo de sangrado.

Para alcanzar los mejores resultados, siga las dosis prescriptas cuidadosamente. Su médico puede cambiar la dosis.

Si tiene hemofilia:

La dosis habitual es de 90 µg por kilo de peso corporal en cada inyección; puede repetir la inyección cada 2-3 horas hasta que el sangrado sea controlado.

Su médico puede recomendarle una única dosis de 270 µg por kilo de peso corporal. No hay experiencia clínica en el uso de esta dosis única en pacientes mayores de 65 años.

Si tiene hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos (definido como 4 o más episodios por mes) puede ser tratado con NovoSeven® MixPro® administrado una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado (*profilaxis*).

Si tiene deficiencia de factor VII:

El rango normal de dosis es de 15-30 µg por cada kilo de peso corporal, en cada inyección.

Si tiene trombastenia de Glanzmann:

La dosis normal es de 90 µg (rango de 80-120 µg) por cada kilo de peso corporal, en cada inyección.

Si usa más NovoSeven® MixPro® del que debería

Si se inyecta un exceso de NovoSeven® MixPro®, consulte al médico inmediatamente.

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

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

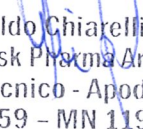
Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó administrarse una inyección de NovoSeven® MixPro®

Si olvidó administrarse una inyección o desea interrumpir el tratamiento, consulte al médico inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, NovoSeven® MixPro® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.


Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A 3 de 14
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



Efectos adversos graves

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1000 episodios tratados*)

- Alergia, hipersensibilidad o reacciones anafilácticas. Los signos pueden incluir erupciones en la piel, picazón, enrojecimiento y urticaria; sibilancias o dificultad para respirar; sensación de debilidad o mareos; e hinchazón severa de labios o garganta, o en el sitio de inyección.
- Trombos en las arterias del corazón (que pueden producir infarto de miocardio o angina de pecho), del cerebro (que pueden producir un accidente cerebrovascular) o de los intestinos y riñones. Los signos pueden incluir dolor severo en el pecho, falta de aire, confusión, dificultad para hablar o moverse (parálisis) o dolor abdominal.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 episodios tratados*)

- Trombos en las venas de los pulmones, piernas, hígado, riñones o en el sitio de la inyección. Los signos pueden incluir dificultad para respirar, hinchazón roja y dolorosa en las piernas y dolor abdominal.
- Falta de efecto o respuesta disminuida al tratamiento.

Si nota alguno de estos efectos adversos serios, obtenga ayuda médica inmediatamente. Explique que ha estado utilizando NovoSeven® MixPro®.

Recuerde a su médico **si tiene historial de reacciones alérgicas** dado que puede necesitar un monitoreo más cuidadoso. En la mayoría de los casos de trombosis, los pacientes tenían predisposición a sufrir trastornos tromboticos.

Otros efectos adversos raros

(*pueden afectar hasta 1 de cada 1000 episodios tratados*)

- Náuseas (sentirse mareado)
- Dolor de cabeza
- Cambios en algunos análisis hepáticos o hematológicos

Otros efectos adversos poco frecuentes

(*pueden afectar hasta 1 de cada 100 episodios tratados*)

- Reacciones alérgicas en la piel, incluyendo erupción, picazón y urticaria
- Fiebre

Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Notificando efectos adversos, puede ayudar a proporcionar más información acerca de la seguridad de este medicamento.

5. Cómo almacenar NovoSeven® MixPro®

- Mantener este medicamento fuera del alcance y la vista de los niños.
- No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes indicado.
- Almacenar el polvo y el disolvente por debajo de 25°C.
- Almacenar el polvo y el disolvente protegido de la luz.
- No congelar.
- **Use NovoSeven® MixPro® inmediatamente** después de mezclar el polvo con el disolvente para evitar infecciones. Si no puede utilizarlo inmediatamente luego de reconstituirlo, debe conservarlo en el vial con el adaptador del vial y la jeringa aún puestos en heladera, entre 2°C y 8°C, durante un máximo de 24 horas. No congele la solución mezclada (reconstituida) de NovoSeven® MixPro® y manténgala protegida de la luz. No conserve la solución sin consejo de su médico o enfermero.



- No deseche ningún medicamento por los desagües o en los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NovoSeven® MixPro®

- El principio activo es factor de coagulación VIIa recombinante humano (eptacog alfa activado).
- Los demás componentes en el polvo son cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidratado, glicilglicina, polisorbato 80, manitol, sacarosa, metionina, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio. Los componentes del disolvente son histidina, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

El polvo para solución inyectable contiene:

- 1 mg/vial (que corresponde a 50 KUI/vial),
- 2 mg/vial (que corresponde a 100 KUI/vial),
- 5 mg/vial (que corresponde a 250 KUI/vial) u
- 8 mg/vial (que corresponde a 400 KUI/vial).

Después de la reconstitución, 1 ml de la solución contiene 1 mg de eptacog alfa (activado).
1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales).

Aspecto de NovoSeven® MixPro® y contenido del envase

El vial de polvo liofilizado contiene polvo blanco y la jeringa prellenada de disolvente contiene una solución transparente e incolora. La solución reconstituida es incolora. No utilice la solución reconstituida si aparecen partículas u observa algún cambio de color.

Cada envase de NovoSeven® MixPro® contiene:

- 1 vial con polvo liofilizado blanco para solución inyectable
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa prellenada con disolvente para la reconstitución
- 1 émbolo

Presentaciones: 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI) y 8 mg (400 KUI).

La presentación con la que usted cuenta se indica en el estuche.

Puede que no todas las presentaciones se encuentren comercializadas.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.580

Disposición N°

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),
Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945

ORIGINAL



Servicio de Atención al Cliente:
0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dinamarca

NovoSeven® MixPro® es una marca registrada propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.

© 2020
Novo Nordisk A/S

Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



Instrucciones de uso de NovoSeven® MixPro®

LEA ESTAS INSTRUCCIONES DETENIDAMENTE ANTES DE USAR NOVOSEVEN® MIXPRO®

NovoSeven® MixPro® se presenta como un polvo liofilizado. Antes de la inyección (administración) se debe reconstituir con el disolvente incluido en la jeringa. El disolvente es una solución de histidina. La reconstitución de NovoSeven® MixPro® se debe inyectar en una vena (inyección intravenosa). El equipo proporcionado en este envase está diseñado para reconstituir e inyectar NovoSeven® MixPro®.

Necesitará también un equipo de administración (sonda y mariposa, toallitas estériles humedecidas con alcohol, almohadillas de gasa y apósitos). Estos materiales no se incluyen en el envase de NovoSeven® MixPro®.

No utilice el equipo sin haber recibido el entrenamiento adecuado por parte de su médico o enfermero.

Lávese siempre las manos y asegúrese de que la zona a su alrededor esté limpia.

Cuando prepara e inyecta un medicamento directamente en una vena es importante **utilizar una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica)**. Una técnica inapropiada puede introducir gérmenes capaces de infectar la sangre.

No abra el equipo hasta que esté listo para utilizarlo.

No utilice el equipo si se ha caído o si está dañado. En ese caso utilice un nuevo envase.

No utilice el equipo si ha vencido. En ese caso utilice un nuevo envase. La fecha de vencimiento está impresa después de "Vence" en el envase, en el vial, en el adaptador del vial y en la jeringa prellenada.

No utilice el equipo si sospecha que está contaminado. En ese caso utilice un nuevo envase.

No descarte ninguno de los materiales hasta que se haya inyectado la solución reconstituida.

El equipo es para un solo uso.

Contenido:

El envase contiene:

- 1 vial con polvo liofilizado NovoSeven® MixPro®
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa prellenada con disolvente
- 1 vástago del émbolo (ubicado debajo de la jeringa)

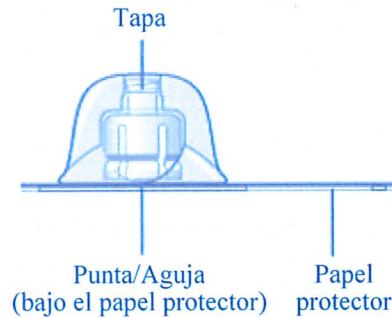
Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945

Resumen

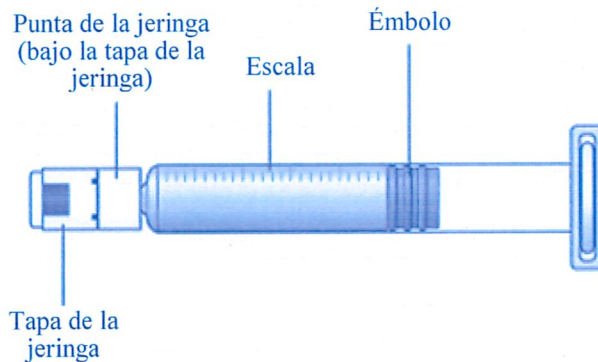
Vial con polvo NovoSeven® MixPro®



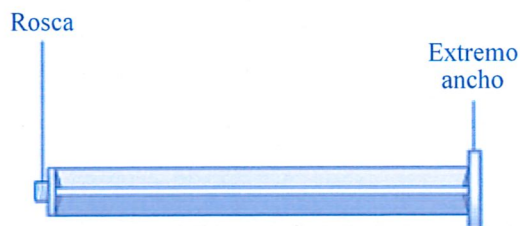
Adaptador del vial



Jeringa prellenada con disolvente



Vástago del émbolo

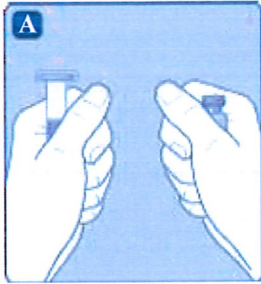


1. Preparar el vial y la jeringa

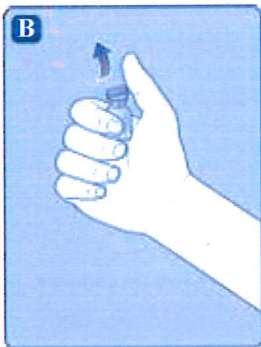
- Tome el número de envases de NovoSeven® MixPro® que necesite.
- Revise la fecha de vencimiento.
- Revise el nombre, la concentración y el color del envase, para asegurarse de que contiene el producto correcto.

Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945 14

- **Lave sus manos** y séquelas adecuadamente utilizando una toalla limpia o aire seco.
- Extraiga el vial, el adaptador del vial y la jeringa prellenada del envase. **Deje el vástago del émbolo sin tocar en el envase.**
- **Lleve el vial y la jeringa prellenada a temperatura ambiente** (no mayor de 37°C). Puede hacerlo sosteniéndolos en sus manos hasta que se perciban tibios como sus manos.
- **No utilice ninguno otro método para calentar** el vial y la jeringa prellenada.




- **Retire la tapa de plástico** del vial.
Si la tapa de plástico está suelta o está ausente, no use el vial.
- **Lave el tapón de goma** con una toallita estéril con alcohol y permita que se seque al aire unos segundos antes de usarlo para asegurarse de que esté lo más libre de gérmenes posible.
- **No toque el tapón de goma con sus dedos ya que puede transferirle gérmenes.**

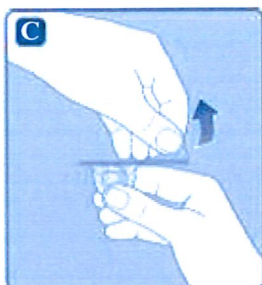


2. Coloque el adaptador del vial

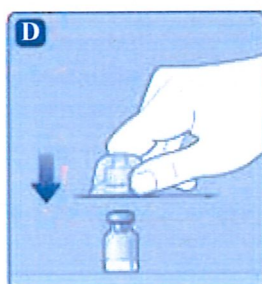
- **Retire el papel protector** del adaptador del vial.
Si el papel protector no está sellado por completo o si está roto, no utilice el adaptador del vial.
No saque el adaptador del vial de su tapa protectora con sus dedos. Si toca la punta del adaptador del vial puede transferirle gérmenes de sus dedos.



Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



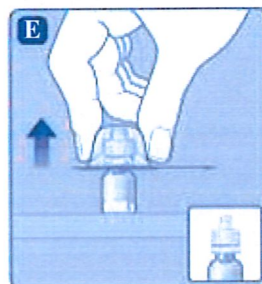
- Coloque el vial en una superficie plana y sólida.
- Dé vuelta la tapa protectora, y coloque el adaptador del vial sobre el vial. Una vez colocado, no lo retire del vial.



- Ligeramente apriete la tapa protectora con sus dedos pulgar e índice como se muestra en la imagen.

Retire la tapa protectora del adaptador del vial.

No eleve el adaptador del vial de éste cuando retire la tapa protectora.



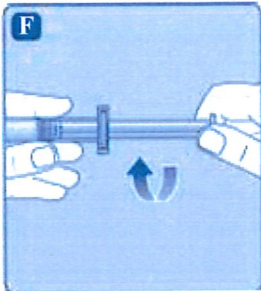
3. Coloque el vástago del émbolo y la jeringa

- Tome el vástago del émbolo por el extremo ancho y sáquelo del envase. **No toque los costados ni el extremo roscado del vástago del émbolo.** Si los toca, puede transferirles gérmenes desde sus dedos.

Inmediatamente conecte el vástago del émbolo a la jeringa girándolo en el sentido de las agujas del reloj en el émbolo dentro de la jeringa prellenada, hasta que se sienta cierta resistencia.



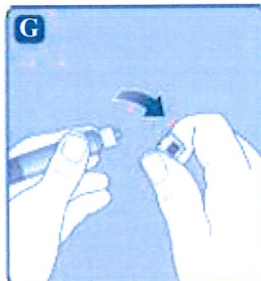
Dr. Aldo Chiarelli
 Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
 Director Técnico - Apoderado
 MP 15659 - MN 11945



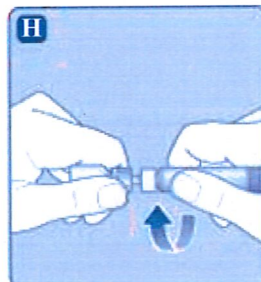
• **Retire la tapa de la jeringa** prellenada doblándola hacia abajo hasta que las perforaciones se rompan.

No toque la punta de la jeringa bajo la tapa de la jeringa. Si toca la punta de la jeringa, puede transferirle gérmenes desde sus dedos.

Si la tapa de la jeringa está suelta o está ausente, no utilice la jeringa prellenada.



• **Enrosque la jeringa prellenada con firmeza** en el adaptador del vial hasta sentir resistencia.



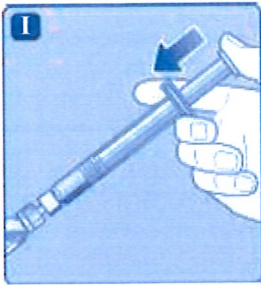
4. Reconstituir el polvo con el disolvente

• **Sostenga la jeringa prellenada ligeramente inclinada** con el vial apuntando hacia abajo.

• **Empuje el vástago del émbolo** para inyectar todo el disolvente en el vial.



Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



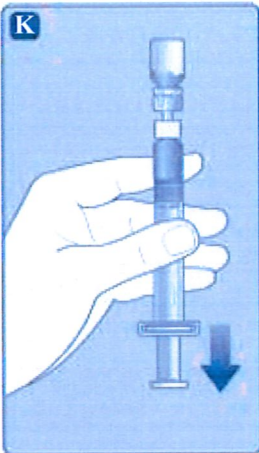
- **Mantenga el vástago del émbolo presionado y gire** el vial suavemente hasta que todo el polvo esté disuelto.
No agite el vial ya que puede provocar espuma.
- **Revise la solución reconstituida.** Debe ser incolora. **Si nota partículas visibles o cambios de color, no la utilice.** En su lugar, utilice un nuevo envase.



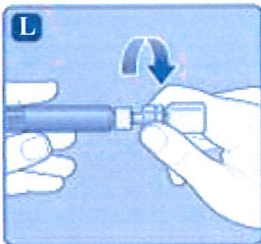
Utilice NovoSeven® MixPro® reconstituido de inmediato para evitar infecciones.
Si no puede usarlo inmediatamente, vea la sección 5. *Cómo almacenar NovoSeven® MixPro®* en la otra cara de este prospecto.
No almacene la solución reconstituida sin consejo de su médico o enfermero.

(i) Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos **A** a **J** con viales, adaptadores de viales y jeringas prellenadas adicionales hasta alcanzar la dosis requerida.

- **Mantenga el vástago del émbolo totalmente presionado.**
- **Dé vuelta la jeringa** con el vial boca abajo.
- **Deje de presionar el émbolo y deje que se mueva hacia atrás** por sí solo, mientras la solución reconstituida llena la jeringa.
- **Tire del vástago del émbolo ligeramente hacia abajo** para extraer la solución reconstituida hacia la jeringa.
- En caso de que necesite solamente una parte de la solución reconstituida, utilice la escala de la jeringa para ver cuánta solución debe extraer, según se lo indique su médico o enfermero.
- Si, en algún momento, hay mucho aire en la jeringa, inyecte el aire de vuelta en el vial.
- Sosteniendo el vial dado vuelta, **golpee suavemente la jeringa** para que las burbujas de aire lleguen hasta arriba.
- **Empuje el émbolo** lentamente hasta que todas las burbujas de aire se hayan ido.



- Desenrosque el adaptador del vial con el vial.
- **No toque la punta de la jeringa.** Si toca la punta de la jeringa, puede transferirle gérmenes desde sus dedos.



Inyección de NovoSeven® MixPro® con una jeringa prellenada mediante conectores sin aguja para catéteres intravenosos (I.V.).

Precaución: la jeringa prellenada está hecha de vidrio y fue diseñada para ser compatible con la conexión luer-lock estándar. Algunos conectores sin aguja que utilizan una aguja interna no son compatibles con la jeringa prellenada. Esta incompatibilidad puede impedir la administración del fármaco y/o dañar el conector sin aguja.

Siga las instrucciones de uso del conector sin aguja. La administración a través de un conector sin aguja puede requerir extraer la solución reconstituida en una jeringa luer-lock estéril de plástico de 10 ml estándar. Esto debe realizarse justo luego del paso J.

5. Inyecte la solución reconstituida

NovoSeven® MixPro® está listo para inyectarse en su vena.

- Inyecte la solución reconstituida como se lo indique su médico o enfermero.
- Inyecte lentamente durante 2 a 5 minutos.

Inyectar la solución a través de un dispositivo de acceso venoso central (CVAD) como un catéter venoso central o puerto subcutáneo:

- Utilice una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Siga las instrucciones para un uso apropiado de su conector y CVAD según lo indicado por su médico o enfermero.
- Inyectar la solución a un CVAD puede requerir el uso de una jeringa estéril de plástico de 10 ml para extraer la solución reconstituida.



- Si la línea de CVAD necesita lavarse antes o después de la inyección de NovoSeven® MixPro®, use una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml.

Descarte

- **Después de la inyección, descarte de manera segura** la jeringa con el equipo de administración, el vial con el adaptador del vial, NovoSeven® MixPro® no utilizado y cualquier otro material a desechar según lo indique su médico o enfermero. No lo deseche junto con su basura doméstica.



**No desarme el equipo antes de desecharlo.
No reutilice el equipo.**



Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 – MN 11945



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE NOVOSEVEN EX-2020-12847739

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:26:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:26:26 -03:00

Proyecto de Prospecto Profesional

NovoSeven® MixPro®

**Factor VIIa Recombinante Humano
Eptacog Alfa (activado)**

**1 mg (50 KUI) polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable
2 mg (100 KUI) polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable
5 mg (250 KUI) polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable
8 mg (400 KUI) polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable**

Industria danesa

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (corresponde a 50 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (corresponde a 100 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

Eptacog alfa (activado) 5 mg/vial (corresponde a 250 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

Eptacog alfa (activado) 8 mg/vial (corresponde a 400 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

1 KUI equivale a 1000 UI (Unidades Internacionales).

Eptacog alfa (activado) es factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Daltons, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología de ADN recombinante.

Después de la reconstitución con disolvente el producto contiene 1 mg/ml de eptacog alfa (activado).

Excipientes:

Polvo liofilizado: cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidratado, glicilglicina, polisorbato 80, manitol, sacarosa, metionina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Disolvente: histidina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para inyectables c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable.

Polvo liofilizado blanco. Solvente: solución transparente e incolora.

La solución reconstituida tiene un pH de aprox. 6,0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación.

Código ATC: B02BD08

INDICACIONES

NovoSeven® MixPro® está indicado en el tratamiento de episodios de sangrado y en la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX > 5 Unidades Bethesda (UB).

- En pacientes con hemofilia congénita, en quienes se espera tener una gran respuesta anamnésica a la administración de factores VIII o IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII.
- En pacientes con Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o presente a transfusiones de plaquetas o donde las plaquetas no están fácilmente disponibles.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

NovoSeven® MixPro® contiene factor de coagulación VII recombinante activado. El mecanismo de acción incluye la unión del factor VIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el factor IX a factor IXa y el factor X a factor Xa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina conduce a la activación de las plaquetas y de los factores V y VIII en el sitio de la injuria y a la formación del tapón hemostático convirtiendo el fibrinógeno en fibrina.

NovoSeven® MixPro® en dosis farmacológicas activa al factor X directamente sobre la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el sitio de la injuria, independientemente del factor tisular. Esto conduce a la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular.

Efectos farmacodinámicos

El efecto farmacodinámico del factor VIIa provoca un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina.

No se puede excluir totalmente el riesgo teórico de desarrollar una activación sistémica del sistema de coagulación en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a una coagulación intravascular diseminada (CID).

En un registro observacional (F7HAEM-3578) de sujetos con deficiencia congénita de FVII, la mediana de la dosis para profilaxis de sangrado a largo plazo en 22 pacientes pediátricos (menores de 12 años de edad) con deficiencia de factor VII y fenotipo clínico severo, fue de 30 µg/kg (rango 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dosis más frecuentemente utilizada fue 30 µg/kg en 10 pacientes) con una mediana de la frecuencia de dosis de 3 dosis por semana (rango 1 a 7; la frecuencia de dosis más reportada fue de 3 por semana en 13 pacientes).

En el mismo registro, 3 de 91 pacientes quirúrgicos experimentaron acontecimientos tromboembólicos.

Un registro observacional (F7HAEM-3521) incluyó 133 sujetos con trombastenia de Glanzmann tratados con NovoSeven®. La mediana de la dosis por infusión para el tratamiento de 333 episodios de sangrado fue de 90 µg/kg (rango de 28 a 450 µg/kg). NovoSeven® fue utilizado en 157 procedimientos quirúrgicos con una mediana de la dosis de 92 µg/kg (hasta 270 µg/kg). El tratamiento con NovoSeven®, solo o en combinación con antifibrinolíticos y/o plaquetas, se definió como efectivo cuando el sangrado se había detenido por al menos 6 horas. Las tasas de eficacia fueron 81% y 82%, respectivamente, en pacientes con refractariedad a las transfusiones de plaquetas positiva o negativa, y 77% y 85%, respectivamente, en pacientes con prueba positiva o negativa para anticuerpos contra plaquetas. El estado positivo indica al menos una prueba positiva en alguna admisión.

Propiedades farmacocinéticas

Individuos sanos

Distribución, eliminación y linealidad



Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945

Usando el ensayo de coagulación de FVII, la farmacocinética de rFVIIa fue investigada en 35 pacientes caucásicos y japoneses sanos, en un estudio con escalada de dosis. Los sujetos fueron estratificados de acuerdo al sexo y al grupo étnico y dosificados con 40, 80 y 160 µg de rFVIIa por kg de peso corporal (3 dosis cada uno) y/o placebo. La farmacocinética fue similar entre los diferentes grupos de sexo y origen étnico. El volumen de distribución medio en el estado estacionario fue de 130 a 165 ml/kg, y el rango de los valores medios de clearance fue de 33,3 a 37,2 ml/h x kg. El rango de vida media terminal promedio fue de 3,9 a 6,0 hs. Los perfiles farmacocinéticos indicaron proporcionalidad con respecto a la dosis.

Hemofilia A y B con inhibidores

Distribución, eliminación y linealidad

Utilizando el ensayo de FVIIa, se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de rFVIIa en 12 pacientes pediátricos (2-12 años) y 5 pacientes adultos en estado no hemorrágico.

El volumen de distribución medio en estado estacionario fue de 196 ml/kg en pacientes pediátricos frente a 159 ml/kg en adultos.

El clearance medio fue aproximadamente 50% mayor en pacientes pediátricos en relación a pacientes adultos (78 vs. 53 ml/kg x h.), mientras que el valor medio de la vida media terminal fue determinada en 2,3 horas. en los dos grupos. El clearance parece estar relacionado con la edad, por lo tanto en pacientes más jóvenes el clearance puede verse incrementado en más del 50%.

La proporcionalidad de dosis fue establecida en niños a las dosis investigadas de 90 y 180 µg por kg de peso corporal, lo cual está en concordancia con los hallazgos previos a dosis más bajas (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa).

Deficiencia de Factor VII

Distribución, eliminación y linealidad

La farmacocinética de dosis únicas de rFVIIa, de 15 y 30 µg por kg de peso corporal, no mostró diferencias significativas entre las dos dosis en relación a los parámetros independientes de la dosis: Volumen de distribución en estado estacionario (280-290 ml/kg), vida media (2,82-3,11 h), clearance corporal total (70,8-79,1 ml/h x kg), y tiempo medio de permanencia (3,75-3,80 h). La recuperación media *in vivo* en plasma fue de aproximadamente 20%.

Trombastenia de Glanzmann

La farmacocinética de NovoSeven® en pacientes con trombastenia de Glanzmann no ha sido investigada, pero se espera una farmacocinética similar a la de los pacientes con hemofilia A y B.

Datos preclínicos de seguridad

Todos los hallazgos obtenidos en el programa de seguridad preclínica fueron relacionados con los efectos farmacológicos de rFVIIa.

Un efecto sinérgico potencial del tratamiento combinado con rFXIII y rFVIIa en un modelo cardiovascular avanzado en monos cynomolgus resultó en una farmacología exagerada (trombosis y muerte) en un nivel de dosis inferior que cuando se administran los compuestos por separado.

Estudios clínicos

Seguridad y eficacia en el uso de NovoSeven® MixPro® como profilaxis

La eficacia y seguridad de un régimen secundario de profilaxis de FVIIa fueron demostradas en un estudio clínico individual, doble ciego, no controlado (estudio F7HAEM-1505). El estudio enroló pacientes con una historia de sangrados frecuentes (> 4 episodios por mes). Los sujetos fueron seguidos durante un período inicial de 3 meses para establecer la frecuencia de sangrado, y fueron tratados con factor VIIa diariamente por otro período de 3 meses. El tratamiento con factor VIIa con

una dosis diaria de 90 µg/kg de peso corporal resultó en una reducción de la frecuencia de sangrado del 45%. La frecuencia media de sangrado descendió de 5,4 episodios al mes en el período de observación inicial a 2,8 episodios por mes en el período de tratamiento ($p < 0,001$). En un período adicional de seguimiento de 3 meses sin tratamiento, la frecuencia media de sangrado (3,9 episodios al mes) fue 27% menor ($p < 0,001$) que durante el período de observación inicial. La seguridad y eficacia del tratamiento profiláctico por períodos mayores a 3 meses no ha sido establecida.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia y/o los desórdenes hemorrágicos.

Posología

Hemofilia A o B con inhibidores o con alta respuesta anamnésica esperada

Dosis

NovoSeven® MixPro® debe ser administrado tan pronto como sea posible luego del comienzo de un episodio de sangrado. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección en bolo intravenoso, es de 90 µg/kg de peso corporal.

Luego de la dosis inicial de NovoSeven® MixPro®, pueden administrarse dosis adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre infusiones variarán según la severidad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la cirugía realizada.

Población pediátrica

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque los niños tengan un clearance más rápido que los adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Intervalo de dosis

Inicialmente, 2-3 horas hasta lograr la hemostasia.

Si es necesario continuar con el tratamiento, una vez que se haya obtenido la hemostasia efectiva el intervalo de dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, por el tiempo que esté indicado el tratamiento.

Episodios de sangrado leves a moderados (incluyendo tratamiento en el domicilio)

La intervención temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de episodios de sangrados articulares, musculares y mucocutáneos leves a moderados. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

1. Dos a tres inyecciones de 90 µg/kg de peso corporal administradas en intervalos de 3 horas. Si se requiere prolongar el tratamiento, puede administrarse una dosis adicional de 90 µg/Kg de peso corporal.
2. Una única inyección de 270 µg/kg de peso corporal.

La duración del tratamiento en el domicilio no debería exceder las 24 horas. Se puede considerar el tratamiento continuado en el domicilio sólo después de consultar con el centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica en la administración de una única dosis de 270 µg/kg de peso corporal en pacientes de edad avanzada.

Episodios serios de sangrado

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg de peso corporal que puede ser administrada en camino al hospital donde el paciente se trata habitualmente. Las dosis siguientes varían de acuerdo al tipo y la severidad de la hemorragia. La frecuencia

de la dosis debería ser inicialmente cada 2 horas hasta observar mejoría clínica. Si se indica continuar con el tratamiento, el intervalo de dosis puede incrementarse a 3 horas por 1-2 días. De aquí en más, el intervalo de dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas por el período de tiempo que se juzgue indicado. Un episodio de sangrado mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede extenderse más allá de este período si se considera clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Una dosis inicial de 90 µg/kg de peso corporal debe ser administrada inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y luego cada 2-3 horas por un período de 24-48 horas, dependiendo de la intervención realizada y el estado clínico del paciente. En cirugía mayor, la dosis debería ser continuada con un intervalo de 2-4 horas por 6-7 días. El intervalo de dosis puede ser incrementado a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta 2-3 semanas hasta la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con Hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definido como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® MixPro® administrado una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosis

NovoSeven® MixPro® debería ser administrado lo más tempranamente posible luego del inicio de un episodio de sangrado. Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg de peso corporal, administrada mediante inyección en bolo intravenoso.

Luego de la dosis inicial de NovoSeven® MixPro®, pueden administrarse dosis adicionales si son requeridas. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará de acuerdo con la severidad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la cirugía que esté siendo realizada.

El intervalo de dosis inicial debería ser de 2-3 horas. Una vez que la hemostasia ha sido alcanzada, el intervalo de dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas por el tiempo en que el tratamiento se juzgue indicado.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de dosis

El rango de dosis recomendado en adultos y niños para el tratamiento de los episodios de sangrado y para la prevención de sangrados en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos es de 15-30 µg/kg de peso corporal cada 4-6 horas hasta lograr una hemostasia adecuada. La dosis e intervalo de dosis deben ser adaptadas a cada individuo.

Población pediátrica

Existe limitada experiencia clínica en profilaxis a largo plazo en población pediátrica menor a 12 años de edad, con un fenotipo clínico severo (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

La dosis y frecuencia de inyección para profilaxis se debe basar en la repuesta clínica y ser adaptada individualmente.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de dosis



La dosis recomendada para el tratamiento de episodios de sangrado y para la prevención de sangrados en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos es de 90 µg (rango de 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1,5 – 2,5 horas). Al menos 3 dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es por bolo intravenoso ya que la infusión continua puede no ser eficaz.

Para aquellos pacientes no refractarios, la transfusión plaquetaria es la primera línea de tratamiento para la Trombastenia de Glanzmann.

Modo de administración

Para instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver las Instrucciones de Uso de NovoSeven® MixPro® que se encuentran al dorso de la Información para el Paciente. Administrar la solución como una inyección en bolo intravenoso durante 2-5 minutos.

Monitoreo del tratamiento – pruebas de laboratorio

No hay requerimiento de monitoreo de la terapia con NovoSeven® MixPro®. La severidad de la condición de sangrado y la respuesta clínica a la administración de NovoSeven® MixPro® deben guiar los requerimientos de dosis.

Se ha observado que luego de la administración de rFVIIa, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se acortan; sin embargo, no se ha demostrado correlación entre la eficacia clínica de rFVIIa y los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede estar expresado más de lo considerado normal, existe un riesgo potencial de desarrollar eventos tromboticos o inducción de una coagulación intravascular diseminada (CID) asociada al tratamiento con NovoSeven® MixPro®.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar NovoSeven® MixPro® a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con NovoSeven® MixPro® en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® MixPro® puede contener trazas de IgG murina, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas del suero de hámster y bovino). Existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas. En tales casos se debe considerar un tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo. Se debe informar a los pacientes los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Si estos síntomas aparecen, se debe advertir al paciente que debe interrumpir el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico.

En caso de sangrado severo, el producto debería ser administrado en hospitales preferentemente especializados en el tratamiento de pacientes con hemofilia e inhibidores contra los factores VIII o IX, o si esto no es posible, en colaboración directa con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Es obligatoria la atención en el hospital si no se puede controlar la hemorragia. Los pacientes o quienes los cuidan deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de NovoSeven® MixPro®.

Los pacientes con deficiencia de factor VII deben ser monitoreados con el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® MixPro®. En caso de que la actividad del factor VII falle en alcanzar los niveles deseados o si el sangrado no es controlado luego del tratamiento con las dosis recomendadas, puede sospecharse la formación de anticuerpos y debe realizarse un análisis de anticuerpos.

Se han notificado casos de trombosis en pacientes con deficiencia del FVII que recibieron NovoSeven® MixPro® durante una intervención quirúrgica, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® MixPro® se desconoce (Ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NovoSeven® MixPro® durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos expuestos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el desarrollo postnatal (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

Lactancia

Se desconoce si rFVIIa se excreta en la leche materna.

La excreción de rFVIIa en la leche no se ha estudiado en animales. La decisión de continuar/interrumpir el período de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con NovoSeven® MixPro® se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con NovoSeven® MixPro® para la madre.

Fertilidad

Datos de estudios preclínicos así como datos post-comercialización no han mostrado indicios de que el rFVIIa tenga un efecto dañino en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se desconoce el riesgo de una potencial interacción entre NovoSeven® MixPro® y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia, especialmente en cirugía ortopédica y en cirugías en regiones ricas en actividad fibrinolítica tales como la

cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia en el uso concomitante de terapia anti-fibrinolítica y rFVIIa es limitada.

Basado en un estudio preclínico (ver *Datos preclínicos de seguridad*), no es recomendable la combinación de rFVIIa y rFXIII.

No existen datos clínicos disponibles sobre la interacción entre rFVIIa y rFXIII.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son descenso de la respuesta terapéutica, fiebre, rash, eventos tromboembólicos venosos, prurito y urticaria. Estas reacciones se reportaron como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos y reportes espontáneos (post-comercialización). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las reacciones adversas reportadas durante el período post-comercialización (es decir, no en los ensayos clínicos) se presentan con frecuencia "no conocida".

Los estudios clínicos llevados a cabo en 484 pacientes (que incluyen 4297 episodios tratados) con hemofilia A y B, hemofilia adquirida, deficiencia del factor VII o trombastenia de Glanzmann han mostrado que las reacciones adversas al medicamento son frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dado que el número total de episodios tratados en estudios clínicos es inferior a 10.000, la menor frecuencia posible de reacciones adversas al medicamento que se puede asignar es rara ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes son fiebre y rash (poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y las reacciones adversas más serias son los eventos tromboembólicos.

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento tanto graves como no graves se listan debajo según la clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		<ul style="list-style-type: none"> - Coagulación intravascular diseminada (CID) - Hallazgos de laboratorio relacionados incluyendo niveles aumentados del Dímero D y niveles disminuidos de AT (ver <i>Advertencias y precauciones especiales de uso</i>) - Coagulopatía 	
Trastornos gastro-intestinales		<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas 	
Trastornos genera-	- Respuesta tera-	- Reacciones en el	

les y alteraciones en el sitio de administración	péutica reducida(*) - Fiebre	sitio de inyección, incluyendo dolor	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad (ver <i>Advertencias y precauciones especiales de uso y Contraindicaciones</i>)	- Reacciones anafilácticas
Exploraciones complementarias		- Aumento de la degradación de productos de fibrina - Aumento de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina	
Trastornos del sistema nervioso		- Dolor de cabeza	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso) - Prurito y urticaria		- Enrojecimiento - Angioedema
Trastornos vasculares	- Acontecimientos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, trombosis en el sitio de administración intravenosa, embolismo pulmonar, eventos tromboembólicos del hígado incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)	- Acontecimientos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis de la arteria renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal) -Angina pectoris	-Trombo intracardíaco

(*) Se ha reportado falta de eficacia (descenso de la respuesta terapéutica). Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® MixPro® se cumpla de acuerdo con lo recomendado en *Posología y Modo de Administración*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Formación de Anticuerpos Inhibitorios

Durante la experiencia post-comercialización, no ha habido reportes de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® MixPro® o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha notificado el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® MixPro®



en un registro observacional post-comercialización de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

La formación de anticuerpos contra NovoSeven® MixPro® y FVII es la única reacción adversa reportada en los estudios clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII (frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio *in vitro*. Pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos factores de riesgo como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de NovoSeven® MixPro®. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® MixPro® deberían ser monitoreados para detectar anticuerpos contra el factor VII (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Eventos tromboembólicos – arteriales y venosos

Cuando NovoSeven® MixPro® se administra a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (ver *Reacciones Adversas, trastornos vasculares*) (5,6% en pacientes tratados con NovoSeven® MixPro® vs. 3,0% en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de un pool de datos de estudios clínicos controlados con placebo que se realizaron para indicaciones fuera de las actualmente aprobadas para NovoSeven® MixPro® en distintos ámbitos clínicos, cada uno con pacientes de distintas características y, consecuentemente, con distintos perfiles de riesgo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® MixPro® fuera de las indicaciones autorizadas, y por tanto, NovoSeven® MixPro® no debe utilizarse de este modo.

Los eventos tromboembólicos pueden dar lugar a un paro cardíaco.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos llevados a cabo en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento demostraron que ciertas reacciones adversas fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náuseas, fiebre, rash eritematoso e investigación de niveles aumentados de productos de degradación de la fibrina.

SOBREDOSIS

No se ha estudiado la toxicidad limitante de la dosis de NovoSeven® MixPro® en estudios clínicos.

Se han notificado 4 casos de sobredosis en pacientes con hemofilia a lo largo de 16 años. La única complicación notificada relacionada con una sobredosis fue un aumento leve y transitorio de la presión sanguínea en un paciente de 16 años que recibió 24 mg de rFVIIa en vez de 5,5 mg.

No se han notificado casos de sobredosis en pacientes con hemofilia adquirida o trombostenia de Glanzmann.

En pacientes con deficiencia de factor VII, para los cuales la dosis recomendada es de 15-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de rFVIIa, un episodio de sobredosis fue asociado con un evento trombótico (infarto occipital) en un paciente masculino de edad avanzada (>80 años) tratado con 10-20 veces la dosis recomendada. Además, la formación de an-



ticuerpos contra NovoSeven® MixPro® y FVII se ha asociado a una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

No se debe aumentar la dosis por encima de la dosis recomendada dada la falta de información sobre los riesgos adicionales que podría suponer.

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

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

NovoSeven® MixPro® no debe ser mezclado con soluciones de infusión o ser administrado en suero.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- Guarde el polvo liofilizado y disolvente a temperatura por debajo de 25°C.
- Guarde el polvo liofilizado y disolvente protegido de la luz.
- No lo congele.

Para conservación de la solución reconstituida

Luego de la reconstitución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 6 horas a 25°C y 24 horas a 5°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería ser usado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y no debe ser más de 24 horas si se conserva en heladera entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. La solución reconstituida debe ser almacenada en el vial.

PRESENTACIÓN

El envase de NovoSeven® MixPro® contiene:

- 1 vial con polvo liofilizado blanco para solución inyectable
- 1 jeringa prellenada con disolvente para reconstitución
- 1 émbolo
- 1 adaptador de vial, con un filtro de partículas integrado de un tamaño de poro de 25 micrómetros.

Los viales cerrados cuentan con una tapa de polipropileno con evidencia de apertura.

Puede que no todas las concentraciones se encuentren comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.580.

Disposición N°

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),

Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 – MN 11945



Servicio de Atención al Cliente:
0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dinamarca

NovoSeven® MixPro® es una marca registrada propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.

© 2020
Novo Nordisk A/S

Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO NOVOSEVEN EX-2020-12847739

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:26:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:26:58 -03:00

Proyecto de Rótulo

NovoSeven® MixPro® 1 mg
NovoSeven® MixPro® 2 mg
NovoSeven® MixPro® 5 mg
NovoSeven® MixPro® 8 mg

Factor VIIa Recombinante Humano
Eptacog Alfa (activado)
Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Industria danesa

Venta bajo receta

Administración de dosis única. USO INTRAVENOSO.

La administración deberá efectuarse preferentemente en forma inmediata luego de la reconstitución.

Composición:**NovoSeven® MixPro® 1 mg:**

Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (50 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

NovoSeven® MixPro® 2 mg:

Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (100 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

NovoSeven® MixPro® 5 mg:

Eptacog alfa (activado) 5 mg/vial (250 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

NovoSeven® MixPro® 8 mg:

Eptacog alfa (activado) 8 mg/vial (400 KUI/vial), 1 mg/ml luego de la reconstitución.

Excipientes:*Polvo liofilizado:* cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidratado, glicilglicina, polisorbato 80, manitol, sacarosa, metionina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH).*Disolvente:* histidina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para inyectables c.s.**Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.**

Leer el prospecto adjunto antes del uso.

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar. Almacenar protegido de la luz.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Cada estuche contiene: 1 vial con polvo liofilizado, 1 jeringa prellenada con disolvente, 1 émbolo separado, 1 adaptador de vial.

Elab./Vence/Lote:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.580.**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),

Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli - Farmacéutico.

ORIGINAL



Servicio de Atención al Cliente: 0800-345-NOVO (6686)

Elaborado por:

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

© 2020
Novo Nordisk A/S

Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO NOVOSEVEN EX-2020-12847739

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:27:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:27:38 -03:00

Proyecto de Etiqueta del vial de polvo liofilizado

NovoSeven® MixPro® 1 mg
NovoSeven® MixPro® 2 mg
NovoSeven® MixPro® 5 mg
NovoSeven® MixPro® 8 mg

1 mg (50 KUI) / 2 mg (100 KUI) / 5 mg (250 KUI) / 8 mg (400 KUI)
Factor VIIa Recombinante Humano
Eptacog Alfa (activado)
Polvo liofilizado para solución inyectable

Para inyección de dosis única
I.V.

Elab./Vence/Lote:

Novo Nordisk A/S

Proyecto de Etiqueta de la jeringa prellenada de disolvente

Disolvente para NovoSeven® MixPro®
1 ml / 2 ml / 5 ml / 8 ml

Elab./Vence/Lote:

Novo Nordisk A/S



Dr. Aldo Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A
Director Técnico - Apoderado
MP 15659 - MN 11945



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ETIQUETAS NOVOSEVEN EX-2020-12847739

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:50:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 13:49:31 -03:00