



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **2293**

BUENOS AIRES, 23 ABR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017080-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de FACTOR VIIa RECOMBINANTE HUMANO - EPTACOG ALFA (ACTIVADO) 400 KUI (8 mg), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, para la especialidad medicinal denominada: NOVOSEVEN, inscrita bajo el Certificado Nº 48.580.

U.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

RM

U

U

U



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

**2293**

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de DINAMARCA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 197 y 198 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

0

MA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **22931**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de FACTOR VIIa RECOMBINANTE HUMANO - EPTACOG ALFA (ACTIVADO) 400 KUI (8 mg), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE para la especialidad medicinal denominada: NOVOSEVEN, inscripta bajo el Certificado Nº 48.580.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 104 a 106 y prospectos de fojas 124 a 168 a desglosar fojas 106 y de fojas 154 a 168.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.580 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

J

PA

W

CV

~



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas.*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **2293**

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-017080-11-7

DISPOSICION N°:

mb

**2293**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA

OV

N

M



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**2293**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.580 la nueva concentración, solicitadas por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.; para la especialidad medicinal denominada NOVOSEVEN, otorgada según Disposición Nº 1694/00, tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-010143-99-7.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: NOVOSEVEN RT 8 mg

Genérico/s: FACTOR VIIa RECOMBINANTE HUMANO - EPTACOG ALFA (ACTIVADO).

Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Clasificación ATC: B029D08

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de episodios de sangrado y en la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugías o a

S,

RA

W  
OV  
2



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes: pacientes con hemofilia congénita con inhibidores contra 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 FVII. En pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos hacia la GP IIB-IIIa y/o HLA, y con antecedentes de transfusiones de plaquetas refractarias pasadas o presentes.

Vías de Administración: ENDOVENOSA.

J

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: Factor VIIa recombinante humano (Eptacog alfa activado) 8.0 mg.

Excipientes: Cloruro de Sodio 18.72 mg, Cloruro de calcio dihidrato 11.76 mg, Glicilglicina 10.56 mg, Polisorbato 80 0.56 mg, Metionina 4.0 mg, Sucrosa 80 mg, Manitol 200 mg. Disolvente: L-Histidina 12.55 mg, Agua para inyectables csp 8 ml.

PA  
CA

W

Envases/s Primario/s: Vial de vidrio tipo II, con tapón de colorobutilo, Vial de solvente de vidrio con tapón con clorobutilo.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Origen del producto: Biotecnológico.-

Fuente de Obtención de la materia prima utilizada para productos de origen biológico: Factor VII A recombinante activado obtenido por purificación del producido por las células BHK como resultado del clonado y expresión para el gen que codifica para la proteína de FVIIA, según la DCI denominado Heptacog alfa (activado).

Presentación: Un estuche de NovoSeven RT contiene: I vial con polvo blanco (NovoSeven RT) para solución inyectable y I vial con disolvente para reconstitución.

Contenido por unidad de venta: 1 vial liofilizado + 1 vial de disolvente.

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: A temperatura Ambiente por debajo de los 25° C.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: DINAMARCA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: NOVO NORDISK S/A.

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: NOVO ALLE, DK 2880, BAGSVAERD, DINAMARCA.

J,

RA

Q

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Domicilio Laboratorio control de calidad: Av. del Libertador Nº 2740 -  
Olivos - Provincia de Buenos Aires.

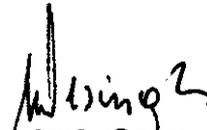
Proyecto de Rótulos de fojas fojas 104 a 106 y prospectos de fojas 124 a  
168 a desglosar fojas 106 y de fojas 154 a 168; que forman parte de la  
presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de  
Autorización Nº 48.580.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. titular del Certificado de  
Autorización Nº 48.580, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....  
**23 ABR 2012**  
días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017080-11-7

DISPOSICION Nº **2293**  
m.b.

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

PA  
S  
7

TRIPLICADO

2293 

106

**Proyecto de Rótulo**

**NovoSeven® RT 8 mg (400 KUI)**

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

**Polvo Liofilizado para solución Inyectable**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Danesa**

**Composición:**

Polvo liofilizado Factor de Coagulación VIIa Humano Recombinante, Eptacog Alfa (activado) 400 KUI / frasco-ampolla, que corresponden a 8 mg / frasco-ampolla (1 KUI equivale a 1000 UI (Unidades Internacionales).

**Excipientes:**

Polvo Liofilizado: Cloruro de sodio, Cloruro de calcio dihidratado, Glicilglicina, Polisorbato 80, Manitol, Sucrosa, Metionina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente: Histidina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.

Después de la reconstitución con disolvente el producto contiene 1 mg/ml de eptacog alfa activado y 10 mg/ml de sacarosa.

**Presentación:**

El envase de NovoSeven RT 8 mg contiene:

- 1 frasco ampolla con polvo blanco para solución inyectable.
- 1 frasco ampolla con disolvente para la reconstitución.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48.580.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Importado por:

**Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.**

Av. Del Libertador 2740 (1636DSU) Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

Tel: 6393-6686

Elaborado por:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allé

DK-2880 - Bagsvaerd, Dinamarca

*MA*  
*CS*  
*[Signature]*  
*[Signature]*

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

  
Farm. ROMINA L. MAGA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



154

PROYECTO DE PROSPECTO

- NovoSeven® RT (1 mg)
- NovoSeven® RT (2 mg)
- NovoSeven® RT (5 mg)
- NovoSeven® RT (8 mg)

Factor VIIa Humano Recombinante  
Eptacog Alfa (activado)

Polvo Liofilizado y Disolvente para solución Inyectable  
Venta Bajo Receta

Industria Danesa

Composición cuall-cuantitativa:

NovoSeven RT 1 mg:

NovoSeven 1 mg es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 1 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 50 KUI/vial) + 1,1 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales). Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología del ADN recombinante. Después de la reconstitución con disolvente el producto contiene 1 mg/ml de eptacog alfa (activado) y 10 mg/ml de sacarosa.

Excipientes:

Polvo Liofilizado: Cloruro de sodio, Cloruro de calcio dihidratado, Glicilglicina, Polisorbato 80, Manitol, Sacrosa, Metionina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Disolvente: Histidina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.

NovoSeven RT 2 mg:

NovoSeven es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 2 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 100 KUI/vial) + 2,1 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales). Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, 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) y 10 mg/ml de sacarosa.

Excipientes:

Polvo Liofilizado: Cloruro de sodio, Cloruro de calcio dihidratado, Glicilglicina, Polisorbato 80, Manitol, Sacrosa, Metionina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Disolvente: Histidina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.

Handwritten initials/signature

Handwritten signature

Handwritten signature

**TRIPLICADO**

2293<sup>1</sup>



155

**NovoSeven RT 5 mg:**

NovoSeven es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 5 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 250 KUI/vial) + 5,2 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales)  
Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, 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) y 10 mg/ml de sacarosa.

Excipientes:

Polvo Liofilizado: Cloruro de sodio, Cloruro de calcio dihidratado, Glicilglicina, Polisorbato 80, Manitol, Sucrosa, Metionina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Disolvente: Histidina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.

1 KUI equivale a 1000 UI (Unidades Internacionales).

**NovoSeven RT 8 mg:**

NovoSeven es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 8 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 400 KUI/vial) + 8,1 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales)  
Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, 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) y 10 mg/ml de sacarosa.

Excipientes:

Polvo Liofilizado: Cloruro de sodio, Cloruro de calcio dihidratado, Glicilglicina, Polisorbato 80, Manitol, Sucrosa, Metionina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Disolvente: Histidina, Acido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.

La solución reconstituida tiene un pH de aprox. 6.0.

**Forma Farmacéutica:**

Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable.

**Acción Terapéutica**

NovoSeven® RT es un agente hemostático. Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación código ATC: B02B D08

**Indicaciones:**

NovoSeven® RT 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 contra 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.

AA  
CS  
N

156

- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII.
- En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos hacia la GP IIb-IIIa y/o HLA, y con antecedentes de transfusiones de plaquetas refractarias pasadas o presentes.

**Propiedades Farmacológicas**

**Propiedades Farmacodinámicas:**

NovoSeven® RT contiene factor de coagulación VII activado recombinante. El mecanismo de acción incluye la unión del FVIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará al factor IX a factor IXa y al factor X a factor Xa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina induce la activación de las plaquetas y de los factores V y VIII en el sitio de la lesión. De esta manera, conduce a la formación del tapón hemostático convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. NovoSeven® RT en dosis farmacológicas activa al FX 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. De acuerdo a lo anterior, el efecto farmacodinámico del FVIIa provoca un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina.

No se debe excluir totalmente, el riesgo teórico de desarrollar una activación sistémica de la coagulación en pacientes con enfermedades que puedan predisponer a una coagulación intravascular diseminada (CID).

**Propiedades farmacocinéticas**

**Individuos sanos**

Usando el ensayo de coagulación de FVII, la farmacocinética de NovoSeven RT fue investigada en 35 pacientes caucásicos y japoneses sanos, en un estudio de escalonamiento de dosis. Los sujetos fueron estratificados de acuerdo al sexo y al grupo étnico y dosificados con 40, 80 y 160 µg de NovoSeven RT por Kg de peso corporal y/o placebo (3 dosis cada uno). Los perfiles farmacocinéticos indicaron proporcionalidad de dosis. La farmacocinética fue similar comparando sexo y grupos étnicos. El volumen de distribución promedio en el estado estacionario fue de 130 – 165 ml/kg, el rango de los valores promedio de clearance fue de 33.3 a 37.2 ml/kg/h y el rango promedio de vida media terminal fue de 3.9 a 6.0 hs.

**Hemofilia A/B con inhibidores**

Usando el ensayo de FVIIa, se estudiaron las propiedades farmacocinéticas en 12 pacientes pediátricos (2 -12 años) y 5 pacientes adultos en estado no hemorrágico. La proporcionalidad de dosis fue establecida en niños a las dosis investigadas de 90 y 180 µg/kg de peso corporal, las cuales están en concordancia con las previamente encontradas a dosis más bajas (17.5 – 70 µg/kg rFVIIa). El clearance promedio fue aproximadamente 50% mayor en pacientes pediátricos en relación a pacientes adultos (78 vs 53 ml/kg/h.), mientras que la vida media fue determinada en 2.3 hs. en los dos grupos. El volumen de distribución promedio en estado estacionario fue 196 ml/kg en pacientes pediátricos versus 159 ml/kg en adultos. El clearance aparece relacionado con la edad, por lo tanto en pacientes más jóvenes el clearance puede verse incrementado a más de 50%.

**Deficiencia de Factor VII**

La farmacocinética de dosis únicas de NovoSeven® RT de 15 y 30 µg por kg de peso corporal, no mostró diferencias entre las dos dosis en relación a parámetro dosis-independiente: Clearance corporal total (70,8-79,1 ml/h x kg), volumen de distribución en estado de equilibrio (280 a 290 ml/kg), tiempo medio de permanencia (3,75 a 3,80

RA  
C  
C

h), y vida media (2,82 a 3,11 h). La recuperación media *in vivo* en plasma fue aproximadamente del 20%.

**Trombastenia de Glanzmann**

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

**Datos Pre-clínicos sobre seguridad**

Todos los hallazgos del programa preclínico de seguridad estaban relacionados con el efecto farmacológico de rFVIIa.

**Estudios Clínicos**

**Seguridad y Eficacia en el uso de NovoSeven RT como profilaxis**

La eficacia y seguridad de un régimen secundario de profilaxis de FVIIa fue demostrado en un estudio clínico individual, doble ciego (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 90µg/ 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 administración**

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

**Dosificación**

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

**Dosis**

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

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

**Dosis en niños**

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación de dosis general entre niños y adultos, aunque los niños tienen un mayor clearance que los adultos. Por lo tanto en pacientes pediátricos, puede ser necesaria una dosis mayor de NovoSeven RT para alcanzar similares concentraciones plasmáticas que en pacientes adultos (ver Propiedades Farmacocinéticas)

**Intervalo de dosis**

Inicialmente, 2-3 horas hasta lograr la hemostasia.

Si es necesario continuar con el tratamiento, el intervalo de dosis puede ser incrementado sucesivamente hasta obtener una hemostasia efectiva (cada 4, 6, 8 ó 12 horas) por el tiempo que el tratamiento se juzgue indicado.

DA



  
ROMINA L. MAGA  
COORDINADORA TECNICA  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

**Episodios de sangrados leves a moderados (incluyendo tratamiento ambulatorio)**

La intervención temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de episodios de sangrado leves a moderados. Dos regimenes de dosis pueden ser recomendados:

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

La duración del tratamiento ambulatorio no debería exceder las 24 horas.

No existe experiencia clínica con la administración de una dosis única de 270 µg/ Kg de peso corporal en pacientes de edad avanzada.

**Episodios de sangrado graves**

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg de peso corporal y debería ser administrada en camino al hospital donde el paciente se trata usualmente. Las dosis siguientes varían de acuerdo al tipo y 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 ó 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 luego de 2 horas y cada 2-3 horas por un periodo 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**

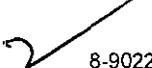
Los pacientes con Hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definido como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven RT administrado una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

**Hemofilia adquirida**

**Dosis e intervalo de dosis**

NovoSeven RT 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 en bolo de inyección intravenosa.

Luego de la dosis inicial de NovoSeven RT, dosis adicionales pueden ser administradas si son requeridas. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará de acuerdo a la severidad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la cirugía que esté siendo realizada. El intervalo de dosis inicial debería ser de 2 a 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.

RA  
  


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

  
 Farm. ROMINA L. MAGA  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A



**Deficiencia de Factor VII**

**Dosis, rango de dosis e intervalo de dosis:**

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

**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 que vayan a ser 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 deberían ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración indicada 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.

**Administración**

Reconstituir la preparación como se describe en Instrucciones de Uso, Manejo y Descarte (si corresponde) y administrar lentamente como un bolo de inyección intravenosa en 2-5 minutos.

**Monitoreo del tratamiento – test de laboratorio**

No hay requerimiento de monitoreo de la terapia con NovoSeven RT. Las condiciones de severidad del sangrado y la respuesta clínica a la administración de NovoSeven deben guiar los requerimientos de dosis.

Se ha demostrado que luego de la administración de NovoSeven RT, los tiempos de protrombina y los tiempos de tromboplastina parcial activada se acortan, sin embargo no se ha demostrado correlación entre la eficacia clínica y los tiempos de protrombina y de protrombina parcial activada.

**Contraindicaciones**

Este producto no debe utilizarse en caso de hipersensibilidad conocida a los componentes del mismo, incluyendo proteínas de ratón, hámster o bovinas.

**Precauciones y advertencias**

Los pacientes tratados con NovoSeven RT deben ser controlados cuidadosamente ya que pueden desarrollar síntomas de activación inesperada del sistema de coagulación o trombosis. Cualquier hallazgo de esta naturaleza indica que se debe reducir la dosis o inclusive, suspender el tratamiento, dependiendo de los síntomas que presente el paciente.

En condiciones patológicas en las cuales el factor tisular puede estar expresado con mayor intensidad que lo considerado normal, existe riesgo de desarrollar eventos trombóticos o inducción de una coagulación intravascular diseminada (CID) en asociación con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, daño por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, 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

PA

Dra. ROMINA L. MAGA  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA



160

debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con NovoSeven® RT en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Como el factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT, puede contener trazas de IgG de ratón, IgG bovino y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hamsters y proteínas de suero de bovinos) existe la remota posibilidad de desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas en pacientes tratados con el producto. En tales casos debería considerarse un tratamiento con antihistamínicos IV.

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 RT.

Los pacientes con deficiencia de factor VII deberían ser monitoreados con el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. En caso de falla en la actividad del factor VII para 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 debería realizarse un análisis sobre anticuerpos. El riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT es desconocido.

No debería administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa o insuficiencia de sucrosa-isomaltasa.

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

**Uso durante el embarazo y lactancia**

*Embarazo*

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

Teniendo en cuenta estudios reproductivos en animales se concluye que la administración intravenosa de NovoSeven® RT no tiene efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el postparto (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

*Lactancia:* Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna, La excreción de FVIIa recombinante 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® RT se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la

PA

CV

lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con NovoSeven® RT para la madre.

**Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias**

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

**Interacciones con otros medicamentos**

Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación. Se deberá 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.

La experiencia en el uso concomitante de terapia antifibrinolítica y NovoSeven® RT es limitada.

**Reacciones adversas**

Se han conducido estudios en 484 pacientes (incluyendo 4297 episodios de tratamiento) con hemofilia A y B, hemofilia adquirida, deficiencia de factor VII o trombastenia de Glanzmann que mostraron que las reacciones adversas son Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dado que el número de episodios de tratamiento es menor a 10.000, la menor frecuencia de reacciones adversas posibles a la droga que puede asignarse es poco frecuentes ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Las reacciones adversas más frecuentes son pirexia y rash (poco frecuentes,  $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) y las reacciones más serias son los eventos trombóticos.

Las frecuencias de reacciones adversas que se notificaron, incluyendo tanto reacciones graves como no graves, se indican en la tabla siguiente:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Se han informado casos de trastornos de coagulación intravascular diseminada (CID) y hallazgos de laboratorio como aumento del Dímero D y disminución de los niveles de AT. Ver <b>Advertencias y precauciones especiales de uso.</b> Coagulopatía
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Poco frecuentes ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Hipersensibilidad. Ver <b>Advertencias y precauciones especiales de uso.</b>
No conocida	Reacción anafiláctica.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Poco frecuentes ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Dolor de cabeza

RA

Handwritten initials and numbers: "OV" and "2"

Handwritten signature of Dra. MARIA MARTA ABDALA

Handwritten signature of Farm. DOMINA L. MACIA

<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes (> 1/10.000, < 1/1.000)	Se ha informado acontecimientos trombóticos 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)
Poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100)	Se ha informado acontecimientos trombóticos venosos: (trombosis venosa profunda, trombosis en el sitio de administración intravenosa, embolismo pulmonar, eventos tromboembólicos del hígado incluyendo trombosis de la vena porta, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)
Poco frecuentes (> 1/10.000, < 1/1.000)	Angina pectoris
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes (> 1/10.000, < 1/1.000)	Náusea.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100)	Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso) Prurito y urticaria.
No conocida	Enrojecimiento, angioedema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes (>1/1000, < 1/100)	Se ha informado respuesta terapéutica reducida.(*) Fiebre.
Poco frecuentes (> 1/10.000, < 1/1.000)	Reacciones en el sitio de inyección, que incluye dolor.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Se ha informado de un aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

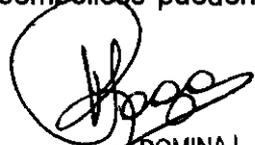
En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de seriedad decreciente.

Las reacciones adversas reportadas durante el período post-venta (es decir, no en los ensayos clínicos) se presentan con frecuencia desconocida.

(\*Se ha reportado casos de descenso de la respuesta terapéutica. Es importante que el régimen de dosis de NovoSeven® RT se cumpla de acuerdo con lo recomendado en el punto "Posología y Administración".

En pacientes con hemofilia adquirida, los eventos tromboembólicos arteriales presentaron una frecuencia común (> 1/100; < 1/10) Los eventos tromboembólicos pueden producir paro cardíaco.

RA



2293



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

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

No existe reporte de anticuerpos contra factor VII en pacientes con hemofilia A o B.

*Pacientes con hemofilia adquirida*

Los estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas se informaron con mayor frecuencia (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión de arteria cerebral, accidente cerebrovascular) eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) angina de pecho, náuseas, pirexia, erupción cutánea eritematosa y la investigación de aumento en los niveles de productos de degradación de fibrina.

**Formación de anticuerpos inhibitorios**

En la experiencia clínica y posterior a la comercialización, no ha habido informes confirmados de anticuerpos contra NovoSeven® RT y factor VII es la única reacción adversa informada en los estudios clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII (Frecuencia: Frecuente ( $\geq 1/100$ )). En algunos casos, los anticuerpos indicaron in efecto inhibitorio in vitro. Los factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos, incluyendo el tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, fueron la mutación grave del gen FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados para detectar anticuerpos contra el factor VII, (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

**Eventos tromboembólicos**

Cuando NovoSeven® RT se administra a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos (5,3% en pacientes tratados con NovoSeven® RT versus 2,8% en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos agrupados a partir de estudios controlados con placebo que se realizaron para indicaciones fuera de las actualmente aprobadas en distintos escenarios clínicos, cada uno con distintas características de pacientes y, consecuentemente, con distintos perfiles de riesgo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por consiguiente, no se recomienda NovoSeven® RT.

**Sobredosis**

No se ha estudiado la toxicidad limitante de la dosis de NovoSeven® RT en ensayos clínicos.

Se han informado pocos casos de sobredosis en pacientes con hemofilia. 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 FVIIa recombinante en vez de 5,5 mg.

RA

CV

Dra. MARIA MARTA ABDALA  
ASISTENTE  
NOVO NORDISK PHARMASIA ARG SA

FIRMA  
PATRICIA L. MAGA  
DIRECTORA TECNICA  
NOVO NORDISK PHARMASIA ARGENTINA SA



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 µg/kg de FVIIa recombinante, se ha asociado un episodio de sobredosis 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 anticuerpos frente a NovoSeven RT y a 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 podrían 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) 4 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4658-7777.

**Incompatibilidad**

NovoSeven RT no se debe mezclar con soluciones para infusión ni se debe administrar en goteo.

**Fecha de vencimiento**

La fecha de vencimiento se indica en el envase exterior y en las etiquetas. Este medicamento no debe utilizarse después de su fecha de caducidad.

Luego de la reconstitución se ha demostrado estable química y físicamente 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 normalmente, no deben ser más de 24 horas si se conserva en heladera entre 2 y 8 °C, siempre que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

**Precauciones especiales de conservación**

- Guarde el polvo y disolvente a temperatura por debajo de 25°C.
- Guarde polvo y disolvente protegido de la luz.
- No lo congele para evitar daños en el vial de disolvente.
- para conservación de la solución reconstituida ver "fecha de vencimiento".

**Presentación**

El estuche de NovoSeven® RT contiene:

- 1 vial con polvo blanco (NovoSeven® RT) para solución inyectable.
- 1 vial con disolvente para reconstitución

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Disposición N°.....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48.580.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Importado por:

**Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.**

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

*Handwritten initials/signature*

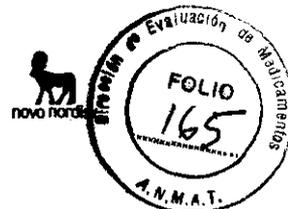
Dra. MARIA MARTA ABDALA  
 APODERADA  
 NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

*Handwritten signature*

Farm. ROMINA L. MAGA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

TRIPLICADO

2293



Elaborado por:  
**Novo Nordisk A/S**  
DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

NovoSeven® es una marca propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.  
La sigla RT corresponde a la formulación estable a temperatura ambiente, que se conserva por debajo de 25°C.

©2011  
Novo Nordisk A/S

RA

CA

N

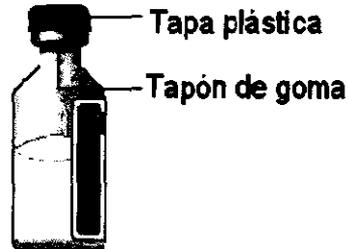
  
Dra. MARIA MARTA ABDALA  
APODERADA  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

  
Farm. ROMINA L. MAGA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

INSTRUCCIONES DE USO

Vial de disolvente

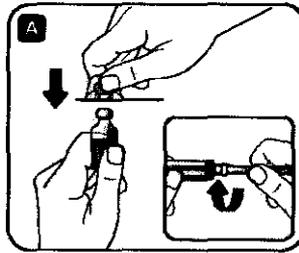
Vial de polvo



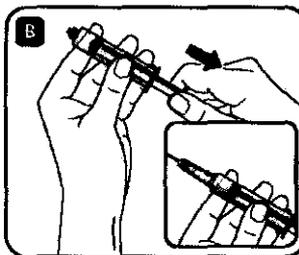
Preparación de la solución

Lave sus manos. NovoSeven® RT polvo y viales de disolvente deben estar a temperatura ambiente para su reconstitución. Retire las tapas de plástico de los dos viales. No utilice los viales si estas están sueltos o faltan. Limpie los tapones de goma de los viales con una toallita impregnada en alcohol y déjelos secar antes de su uso. Use una jeringa descartable de un tamaño apropiado y un adaptador de vial, aguja de transferencia (20-26G) u otro dispositivo conveniente.

A. Retire el precinto de papel del adaptador del vial sin quitarlo del capuchón protector. Coloque el adaptador del vial en el vial de disolvente. Una vez unido, retire el capuchón protector. Tenga cuidado de no tocar la espiga del adaptador del vial. Si utiliza una aguja de transferencia, retire la aguja del envase sin remover la tapa protectora. Ajuste la aguja de transferencia firmemente en la jeringa.



B. Tire del émbolo para cargar un volumen de aire equivalente a la cantidad de disolvente contenida en el vial (ml equivale a cc en la jeringa).

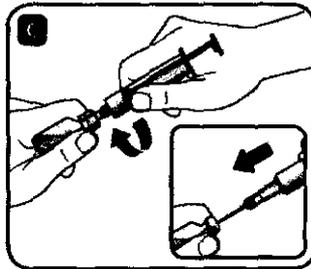


C. Enrosque la jeringa firmemente en el adaptador del vial sobre el vial de disolvente. Si utiliza una aguja de transferencia, remueva la tapa protectora e inserte la aguja de transferencia en el tapón de goma del vial de disolvente. Tenga cuidado de no tocar la punta de la aguja de transferencia. Inyecte aire en el vial presionando el émbolo hasta que sienta una clara resistencia.

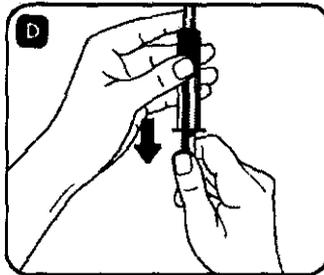
*MA*  
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
Dra. MARIA MARTA ABDALA  
APODERADA  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

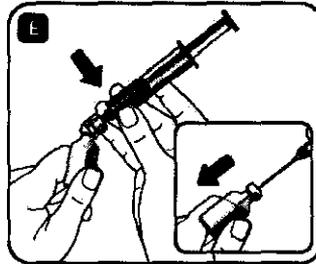
*[Handwritten signature]*  
Farm. ROMINA L. BERGA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



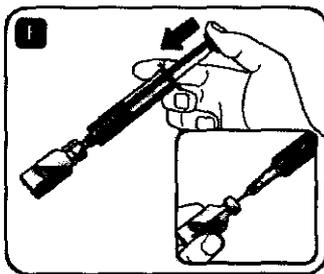
D. Sujete la jeringa con el vial de disolvente invertido. Si se está utilizando una aguja de transferencia asegúrese de que la aguja se mantenga dentro del disolvente. Tire del émbolo para extraer el disolvente y pasarlo a la jeringa.



E. Retire el vial de disolvente vacío. Si se está utilizando un adaptador de vial, incline la jeringa para quitarlo del vial.



F. Ajuste la jeringa con el vial adaptador o la aguja de transferencia al vial de polvo. Si se utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de penetrar el centro del tapón de goma. Sujete la jeringa ligeramente inclinada con el vial hacia abajo. Presione el émbolo lentamente para inyectar el disolvente en el vial de polvo. Asegúrese de que el disolvente no caiga directamente sobre el polvo de NovoSeven® RT, ya que esto puede producir espuma.

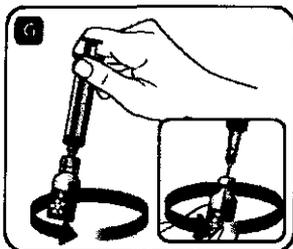


G. Gire suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial, ya que esto puede producir espuma. Compruebe visualmente la solución antes de su administración, por si hubiera partículas o signos de decoloración. Si esto es así, no la utilice. NovoSeven® RT reconstituido es una solución clara e incolora. Mantenga el adaptador del vial o la aguja de transferencia unido al vial.

RA  
CV

  
Dra. MARTA MARTA ABDALA  
APODERADA  
NOVO NORDISK PHARMA ARG S /

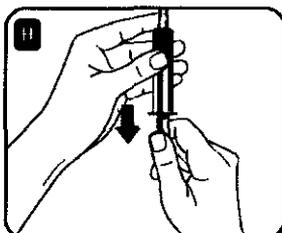
  
Dra. ROMINA L. MAGA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



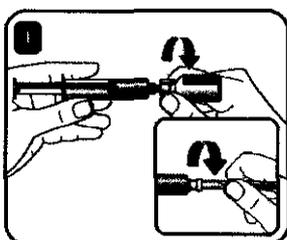
Si bien NovoSeven® RT será estable por 24 horas luego del mezclado, se debería usar de una vez para evitar infecciones. Si no se utiliza inmediatamente luego del mezclado, se debe almacenar el vial con la aguja aún colocada en heladera a 2 – 8°C por no más de 24 horas. No almacenar la solución sin el consejo de su médico.

**Administración de la solución**

H. Asegúrese de que el émbolo esté presionado a fondo antes de dar vuelta a la jeringa (puede haber sido expulsado por la presión en la jeringa). Si se utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de que la aguja se encuentre en contacto con la solución. Sujete la jeringa con el vial invertido y tire del émbolo para cargar toda la solución en la jeringa.



I. Si se utiliza un adaptador de vial, desenrosque el adaptador del vial con el vial vacío. Si se utiliza una aguja de transferencia, quite la aguja de transferencia del vial, reubique la tapa de la aguja de transferencia y extraiga la aguja de transferencia de la jeringa. Ahora NovoSeven® RT está listo para inyectar. Siga el procedimiento de inyección instruido por su médico especialista.



J. Deseche de forma segura la jeringa, viales y cualquier producto que no haya utilizado, según las instrucciones recibidas del profesional de la salud.



*RA*  
*dy*

*[Signature]*  
Dra. MARIA MARTA ABDALA  
APODERADA  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. **Página 15 de 15**

*[Signature]*  
Farm. ROMINA L. MAGA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.