



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-63478744-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-63478744-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada NOVOEIGHT®/ FACTOR VIII RECOMBINANTE HUMANO- TUROCTOCOG ALFA, forma farmacéutica: POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 57.888.

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-2019-43061903-APN-DECBR#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 1°.- Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada NOVOEIGHT®/ FACTOR VIII RECOMBINANTE HUMANO- TUROCTOCOG ALFA,

forma farmacéutica: POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 57.888.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rotulo que consta en el Anexo IF-2019-48386992-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-48386895-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-48386595-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- 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.

EX-2018-63478744-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.01 14:35:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 14:35:04 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

NovoEight®

Factor VIII recombinante humano (Turoctocog alfa)
250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

COMPOSICIÓN

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

Luego de la reconstitución, NovoEight® contiene aproximadamente 62,5, 125, 250, 375, 500 o 750 UI/ml de factor VIII recombinante humano (rDNA), turoctocog alfa.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de Farmacopea Europea. La actividad específica de NovoEight® es de aproximadamente 8,300 UI/mg de proteína.

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

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

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

Excipiente con efecto conocido:
 0,31 mmol de sodio (7 mg) por ml de solución reconstituida.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable.
 Polvo o masa friable de color blanco o ligeramente amarillo.
 Solución Inyectable transparente e incolora.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

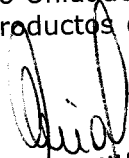
El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de hemofilia.

Posología

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

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa como Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS vigente para productos de factor VIII. La

Fam. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP: 20628 MN: 15552


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

actividad plasmática de factor VIII es expresada ya sea como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en humanos) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

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

Tratamiento a demanda

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

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (Kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \text{ (UI/dL)} \times 0,5 \text{ (UI/Kg por UI/dL)}$$

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

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

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

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 12-24 horas, por al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se resuelva en función del dolor o hasta cicatrización de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas por 3-4 días o hasta que el dolor y la incapacidad aguda desaparezcan.
Hemorragias con compromiso de vida	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo cese.
Cirugía		
Cirugía menor (incluyendo extracción dental)	30-60	Cada 24, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
Cirugía mayor	80-100 (pre y post operatorio)	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas, hasta adecuada cicatrización, después terapia por al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII en un 30 % a 60 % (UI/dL).

Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 COORDINADORA TÉCNICA
 MR/20628 MN:15552

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

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso de tratamiento, se recomienda una determinación apropiada del factor VIII para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de las inyecciones repetidas. En el caso de las cirugías mayores en particular, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Los pacientes pueden variar en su respuesta individual al factor VIII, demostrando diferentes niveles de recuperación *in vivo* y diferentes vidas medias. La dosis en función del peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso por debajo del normal o con sobrepeso.

Cuando se utiliza un ensayo *in vitro* de coagulación de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en muestras de sangre de pacientes, los resultados de actividad del factor VIII del plasma pueden estar afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo del TTPa como por el estándar de referencia usado en el ensayo. También, pueden ser significativas las discrepancias entre los resultados del ensayo obtenidos por el ensayo de coagulación de TTPa y el ensayo cromogénico según la Ph. Eur. Esto es de particular importancia cuando se cambia de laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Profilaxis

En profilaxis a largo plazo para prevenir episodios de sangrado en personas con hemofilia A severa, las dosis recomendadas usualmente son de 20-40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal cada dos días o 20-50 UI de factor VIII por Kg de peso corporal 3 veces a la semana. En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se puede aplicar un régimen menos frecuente (40-60 UI/kg cada 3 días o dos veces por semana). En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesario intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Población pediátrica

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

Cirugía

Existe experiencia limitada en cirugía en pacientes pediátricos.

Ancianos

No se tiene experiencia en pacientes >65 años.

Método de administración

Vía intravenosa.

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágico, factor VIII de coagulación sanguínea.
Código ATC: B02BD02

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP: 20628 MN: 15552

ALDO A. CHARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Mecanismo de acción

NovoEight® contiene turoctocog alfa, un factor VIII recombinante humano (rDNA) con un dominio B truncado. Esta glicoproteína tiene la misma estructura que el factor humano VIII cuando se activa, y las modificaciones post-translacionales son similares a aquellas en la molécula derivada del plasma. Se ha observado que el punto de sulfatación de tirosina presente en Tyr1680 (longitud completa nativa), que es importante para el enlace con el factor de von Willebrand, está totalmente sulfatado en la molécula de turoctocog alfa.

Cuando se administra en infusión en pacientes hemofílicos, el factor VIII se une al Factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente. El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consiste de dos moléculas (factor VIII y Factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. El factor VIII activado actúa como un co-factor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado transforma la protrombina en trombina. La trombina, luego, convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar el coágulo. La hemofilia A es un desorden hereditario de la coagulación sanguínea vinculado al sexo provocado por los niveles disminuidos del factor VIII:C lo que resulta en sangrados profusos en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante una terapia de reemplazo los niveles plasmáticos del factor VIII se incrementan, logrando una corrección temporal de la deficiencia del factor y, por consiguiente, la corrección de la tendencia al sangrado.

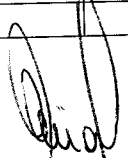
Eficacia clínica

Se llevaron a cabo cuatro estudios multicéntricos, abiertos, no controlados para evaluar la seguridad y eficacia de NovoEight® en la prevención y tratamiento de sangrados, y durante cirugía en pacientes con hemofilia A severa (Actividad Factor VIII ≤ 1 %). Tres de estos estudios se realizaron en pacientes tratados previamente y el cuarto en pacientes no tratados previamente. Los estudios incluyeron 297 pacientes expuestos; 175 adolescentes o adultos sin inhibidores con edades desde los 12 años (≥ 150 días de exposición), 63 pacientes pediátricos tratados previamente sin inhibidores menores de 12 años (≥ 50 días de exposición) y 59 pacientes no tratados previamente menores de 6 años de edad. Continuaron en el estudio de extensión de seguridad 188 de los 237 pacientes tratados previamente. El tratamiento con NovoEight® mostró ser seguro y tener el efecto hemostático y preventivo deseado. Durante una exposición acumulada de más de 54.000 días (correspondiente a 342 años pacientes), no se observó desarrollo de inhibidores de factor VIII en los estudios clínicos de fase 3a, en pacientes tratados previamente. De los 3.153 sangrados reportados en 297 pacientes, 2794 de ellos (88,6%) se resolvieron con 1-2 infusiones de NovoEight®.

Tabla 2 Consumo de turoctocog alfa y tasas de éxito globales en pacientes previamente tratados

	Niños pequeños (0 - < 6 años)	Niños mayores (6 - < 12 años)	Adolescentes (12 - < 18 años)	Adultos (≥ 18 años)	Total
Número de pacientes	31	32	24	151	238
Dosis empleada como Prevención por paciente (UI/kg PC)					
Valor medio (DE)	41,5 (8,1)	38,4 (9,4)	28.5 (9.3)	28.5 (8.3)	31.9 (10.1)
Mín; Máx	3,4; 196,3	3,2; 62,5	17.4; 73.9	12.0; 97.4	3.2; 196.3
Dosis utilizada para el					

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552


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

tratamiento del sangrado (UI/kg PC)					
Valor medio (DE)	44,0 (12,6)	40,4 (10,5)	29,3 (10,3)	35,0 (12,3)	36,0 (12,5)
Mín; Máx	21,4; 193,8	24,0; 71,4	12,4; 76,8	6,4; 104,0	6,4; 193,8
Tasa de éxito* %	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	89,2%

PC: Peso Corporal; DE: Desvío estándar
 *El éxito se define como "Excelente" o "Bueno"

Se llevaron a cabo un total de 30 cirugías en 25 pacientes de las cuales 26 fueron cirugías mayores y 4 cirugías menores. La hemostasia fue exitosa en todas las cirugías y no se reportaron fallas en el tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

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

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

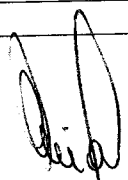
Tabla 3. Farmacocinética de dosis única de NovoEight® en pacientes con hemofilia A severa (Factor VIII ≤ 1 %), ensayo de coagulación

Parámetro	0 - < 6 años	6 - < 12 años	≥ 12 años
	n = 14	n = 14	n = 33
Recupero (UI/mL)(UI/Kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((UI*h)/mL)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
Cl ((mL/h/Kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t _{1/2} (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V _{ss} (mL/Kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C _{máx} (UI/mL)	1,00 (0,58)	10,7 (0,35)	1226 (0,41)
Tiempo medio de residencia (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

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

Parámetro	0 - < 6 años	6 - < 12 años	≥ 12 años
	n = 14	n = 14	n = 33

Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP:20628 MN:15552


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

	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Recupero (UI/mL)(UI/Kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((UI*h)/mL)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
Cl ((mL/h/Kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t _{1/2} (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
Vss (mL/Kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{máx} (UI/mL)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Tiempo medio de residencia(h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

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

Datos de Seguridad Preclínica

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales en humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica y de toxicidad en dosis repetidas.

Incompatibilidades

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, listados en "Composición".

Reacción alérgica conocida a proteínas de hámster.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad alérgicas son posibles con NovoEight®. El producto contiene restos de proteínas de hámster, lo cual puede generar reacciones adversas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe advertir al paciente de discontinuar el uso de NovoEight® inmediatamente y contactar a su médico. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

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

Inhibidores

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

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

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un medicamento con factor VIII a otro a pacientes que habían recibido un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente se recomienda controlar a todos los pacientes atentamente para determinar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de medicamento.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

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

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

Consideraciones relacionadas con los excipientes

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,31 mmol de sodio (7 mg) por ml de solución reconstituida. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Efectos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede incrementar el riesgo cardiovascular.

Población pediátrica

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

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:


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

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y punzadas en el punto de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, urticaria,

m. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 TEL: 20628 MN: 15552


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



hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y, en algunos casos, puede progresar hasta una anafilaxia grave (incluido shock).

En muy raras ocasiones se ha observado el desarrollo de anticuerpos frente a la proteína de hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las categorías de frecuencia se definieron de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), no conocida (no pueden ser estimadas con la información disponible).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentaron en orden decreciente de seriedad.

Tabla 5 Frecuencia de reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos

Órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia * en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes **	Muy frecuentes **	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos en el sistema nervioso central	Poco frecuentes		Cefalea, mareos, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuentes	Rubefacción, Tromboflebitis superficial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Frecuentes	Erupción, erupción eritomatosa
			Erupción, keratosis papular, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuentes	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y		Frecuentes	Tos

Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP:20628 MN:15552

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



mediastínicos.			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes		Reacciones del sitio de inyección***
		Frecuentes	Fiebre, eritema en lugar de entrada del catéter.
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Enzimas hepáticas elevadas ***
		Frecuentes	Anticuerpo positivo anti-factor VIII
	Poco frecuentes		Incremento del ritmo cardíaco
Trastornos Gastrointestinales		Frecuentes	Vómitos
Heridas, envenenamiento y complicaciones	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción asociada a una perfusión
	Poco frecuente		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuentes	Trombosis en el dispositivo

* Calculado en base al número total de pacientes en todos los estudios clínicos (301), de los cuales 242 fueron pacientes previamente tratados (PTPs) y 59 fueron pacientes no tratados previamente (PUPs).

** La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con Hemofilia A severa.

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

**** Enzimas hepáticas elevadas incluyen alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa y bilirrubina.

Descripción de las reacciones adversas señaladas

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight® en pacientes tratados previamente, se han notificado un total de 35 reacciones adversas en 23 de 242 pacientes expuestos a NovoEight®. Las reacciones adversas de las que se informó con mayor frecuencia fueron reacciones en la zona de inyección, administración incorrecta de la dosis y enzimas hepáticas elevadas. De las 35 reacciones adversas, 2 de ellas se notificaron en 1 de 31 pacientes de menos de 6 años de edad, ninguna entre los pacientes de 6 a ≤12 años de edad, 1 efecto en 1 de 24 pacientes (de 12 a <18 años de edad) y 32 en 21 de 155 adultos (≥18 años).

Población pediátrica

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

En el estudio con pacientes no tratados previamente, de entre 0 y 6 años de edad, se notificaron un total de 36 reacciones adversas en 32 de 59 pacientes expuestos a NovoEight®. La reacción adversa de la que se informó con mayor frecuencia fue inhibición del Factor VIII, ver sección *Precauciones y Advertencias Especiales para su Uso*. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 91,7% del total y en el 93,3% de los que desarrollaron

Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MP 20628 MN 15552
 STP May 18 - STP Oct 18 - EN 8-9063-00-004-1
 Versión local 4.0

[Signature]
 ALDO A. CHIARELLI
 APODERADO
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

inhibidores con título elevado. Ningún otro factor se asoció de manera significativa con el desarrollo de inhibidores.

Sobredosis:

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

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

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

Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones

Precauciones especiales de almacenamiento

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

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

Durante la vida útil, el producto puede ser almacenado a ≤ 30 °C por un solo periodo que no exceda los 9 meses. Una vez que el producto ha sido sacado de la heladera este no debe regresar a la misma. Por favor, registre el inicio del almacenamiento a ≤ 30 °C en la caja del producto.

Después de la reconstitución:

Se ha demostrado la estabilidad fisico-química en uso por 24 horas almacenado de 2°C a 8°C y 4 horas almacenado ≤ 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser usado inmediatamente después de la reconstitución. Si el producto reconstituido no es usado inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 4 horas cuando se almacena a ≤ 30 °C o las 24 horas cuando se almacena a 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Cualquier producto almacenado a ≤ 30 °C que no se haya usado después de 4 horas debe ser desechado.

Naturaleza y contenido del contenedor

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

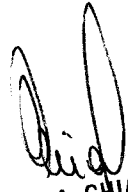
- 1 vial de vidrio (Tipo I) con polvo y un tapón de goma de clorobutilo.
- 1 adaptador estéril de viales para reconstituir.
- 1 jeringa prellenada con 4 mL de solvente con un tope (polipropileno), un émbolo de goma (bromobutilo) y una tapa con tapón (bromobutilo).
- 1 vástago del émbolo (polipropileno).

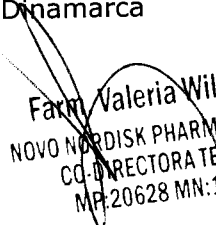
Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N° 57.888
Disposición N°....

Fabricado por:

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


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


 Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP.20628 MN.15552

ORIGINAL



Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Av. Del Libertador 2740

(B1636DSU) Olivos, Pcia. De Buenos Aires


Tel: (011) 6393-6686

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli, Farmacéutico

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

©2018

Novo Nordisk A/S



Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552



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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2018-663478744

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 17:11:30 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 17:11:31 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO

NovoEight®

**Factor VIII recombinante humano (Turoctocog alfa)
250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI**

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable
Uso Intravenoso

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Composición:

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

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

Conservación:

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

El producto puede ser almacenado a temperatura menor o igual a 30°C por un solo periodo que no exceda los 9 meses.

Retirado de la heladera: _____

Leer el prospecto antes de utilizar.

Contenido:

El envase contiene:
1 vial con NovoEight® polvo liofilizado
1 adaptador de vial
1 jeringa pre-llenada con 4 ml de solvente
1 vástago de émbolo

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.888
Elab. / Vence / Lote:**

Elaborado por:


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

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.
Tel: 6393-6686
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

© 2018

Novo Nordisk A/S



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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP 2016/28/11/1552

(se presenta junto a STF May 18 + STF Oct 18)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO EX-2018-663478744

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 17:11:45 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 17:11:46 -03'00'



Información para el paciente

NovoEight®

Factor VIII recombinante humano (turoctocog alfa)
250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI y 3000 UI
 Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

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

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

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es NovoEight® y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar NovoEight®?
3. ¿Cómo usar NovoEight®?
4. Posibles efectos adversos
5. Modo de conservación
6. Contenido del envase e información adicional

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

NovoEight® contiene la sustancia activa turoctocog alfa, factor VIII recombinante humano. Factor VIII es una proteína que se encuentra naturalmente en la sangre y ayuda a que esta coagule.

NovoEight® se usa para el tratamiento y prevención de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (Deficiencia de factor VIII desde el nacimiento) y puede utilizarse en todos los grupos de edad.

En pacientes con hemofilia A, el factor VIII está ausente o no funciona correctamente. NovoEight® reemplaza esta falla o ausencia de 'factor VIII' y ayuda a que la sangre forme un coágulo en el sitio del sangrado.

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

No use NovoEight®:

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

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

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de utilizar NovoEight®.

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

Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA ECONÓMICA
 M.P. 20628/18/2018 - EN 8-9063-90-004-1
 Versión N° 15520

ALDO A. CHIARELLI
 APODERADO
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. 1 de 12



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

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

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted o a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con NovoEight®, consulte a su médico inmediatamente.

Otro medicamentos y NovoEight®

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

Embarazo y lactancia

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

Manejo y uso de maquinaria

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

NovoEight® contiene sodio

Este medicamento contiene 28 mg de sodio (7mg/ml) luego de ser reconstituido. Hable con su médico si usted tiene una dieta restringida de sodio.

3. ¿Cómo usar NovoEight®?

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

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

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

Prevención de sangrados

La dosis usual de NovoEight® es de 20 a 50 Unidades Internacionales (UI) por Kg de peso corporal. La inyección se administra cada 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias inyecciones más frecuentes o dosis mayores.

Tratamiento del sangrado

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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552



Uso en niños y adolescentes

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

Cómo se administra NovoEight®

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

Si usa más NovoEight® del que debería

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

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

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

Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones.

Si olvidó usar NovoEight®

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

Si usted deja de usar NovoEight®

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

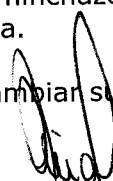
Si se producen reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas) graves y repentinas (muy raras), es necesario detener la inyección inmediatamente. Si sufre alguno de los siguientes síntomas tempranos de reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) (poco frecuentes), póngase en contacto con su médico inmediatamente:

- dificultad para respirar, respiración difícil o sibilancia
- opresión en el pecho
- hinchazón de los labios y la lengua
- erupciones, urticaria, ronchas o picazón generalizado
- sensación de mareo o pérdida de conciencia
- presión arterial baja (piel pálida y fría, ritmo cardíaco elevado).

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

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

arm. Valeria Wilberger
NOVORDISK PHARMA ARG. S.A.
COORDINADORA TÉCNICA
MN 20628 MB 15652
Versión local 4.0


ALDO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVORDISK PHARMA ARG. S.A.



En niños no tratados previamente con medicamentos con Factor VIII, se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con mucha frecuencia (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo en los pacientes que han recibido tratamiento previo con Factor VIII (más de 150 días de tratamiento) el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto le sucede a usted o a su hijo, el tratamiento puede dejar de actuar adecuadamente y usted o su hijo pueden sufrir un sangrado persistente. Si esto sucede, contacte con su médico inmediatamente.

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

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes no tratados previamente con medicamentos con Factor VIII

- enrojecimiento de la piel
- inflamación de venas
- sangrado en las articulaciones
- sangrado en el tejido muscular
- tos
- enrojecimiento alrededor del lugar donde ha colocado el catéter
- vómitos.

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

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

Efectos adversos en niños y adolescentes

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

5. Modo de conservación

Mantenga este medicamento fuera del alcance y vista de los niños.

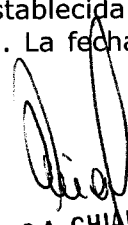
No use este medicamento después de la fecha de vencimiento establecida en el estuche luego de "Vence" y en las etiquetas del vial y de la jeringa prellenada. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes establecido.

Conservar en el refrigerador (2°C - 8 °C). No congelar.

Mantener en el estuche original para protegerlo de la luz.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

STF May18 + STF Oct18_- EN 8-9063-90-004-1
Versión local 4.0


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



Antes de reconstituir el polvo de NovoEight®, puede almacenarse a ≤ 30 °C por un solo periodo que no exceda los 9 meses. Por favor, registre la fecha cuando usted comenzó a conservar NovoEight® a ≤ 30 °C en el estuche del producto. No almacene NovoEight® en la heladera nuevamente una vez que se ha dejado a ≤ 30 °C.

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

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

¿Qué contiene NovoEight®?

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

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

Cómo luce NovoEight® y el contenido del empaque

NovoEight® es un polvo y solvente para solución para inyección.

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

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


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

**Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N° 57.888
Disposición N°....**

**Importado por:
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.**

Dr. Valeria Wilberge
NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
STN. M. 552
MF. 20628

STF Oct18_ EN 8-9063-90-004-1
Versión local 4.0


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

ORIGINAL



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


Elaborado por:

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

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

©2018
Novo Nordisk A/S


Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552


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

Instrucciones sobre cómo usar NovoEight®

LEA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE USAR NOVOEIGHT®

NovoEight® se presenta como un polvo liofilizado. Antes de la inyección (administración) debe ser reconstituido con el solvente suministrado en la jeringa prellenada. El solvente es una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). El producto reconstituido debe ser inyectado en su vena (inyección intravenosa). El equipo incluido en este envase está diseñado para reconstituir e inyectar NovoEight®.

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

No use el equipo sin el entrenamiento adecuado de su médico o enfermera. Siempre lave sus manos y asegúrese que el área alrededor suyo esté limpia.

Cuando prepara e inyecta medicación directamente a su vena, es importante que **utilice una técnica limpia, libre de gérmenes (aséptica)**. Una técnica inapropiada puede introducir gérmenes que infectan la sangre.

No abra el equipo hasta que no esté listo para usarlo.

No use el equipo si este se ha caído o si está dañado. Use un nuevo equipo en su lugar.

No use el equipo si ha vencido. Use uno nuevo en su lugar. La fecha de vencimiento se encuentra impresa luego del "Vence" en la caja, en el vial, en el adaptador del vial y en la jeringa prellenada.

No use el equipo si sospecha que está contaminado. En su lugar, utilice un nuevo equipo.

No deseche ninguno de los artículos hasta que se haya administrado la solución reconstituida.

El equipo es para uso individual.

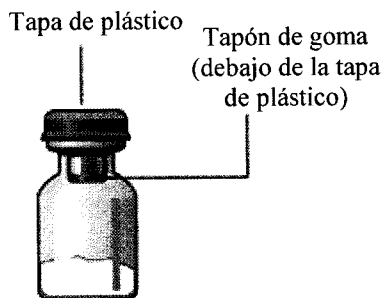
Contenido:

El envase contiene:

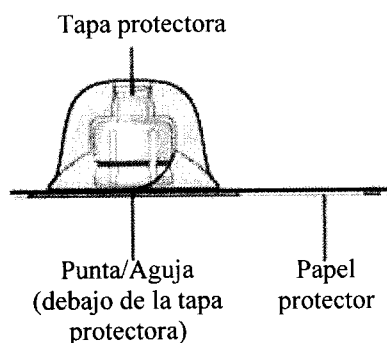
- 1 vial con NovoEight® polvo liofilizado
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa prellenada con solvente
- 1 varilla del émbolo (colocado bajo la jeringa)

Aspecto general


Vial con NovoEight® polvo liofilizado



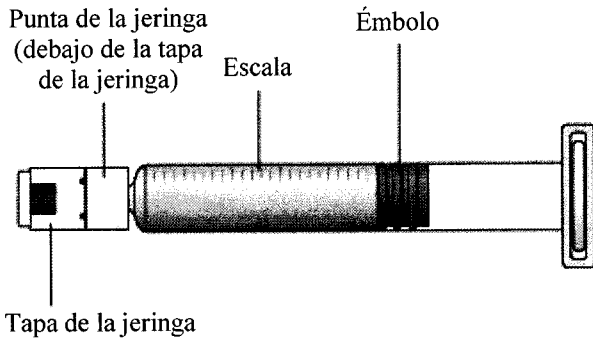
Adaptador del vial



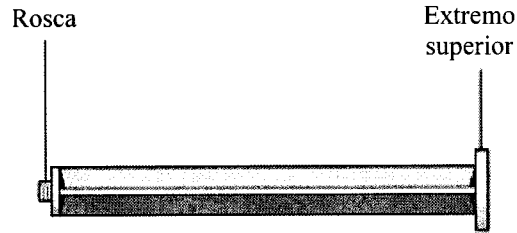
Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP: 20628 MN: 15552


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

Jeringa prellenada con solvente



Varilla del émbolo

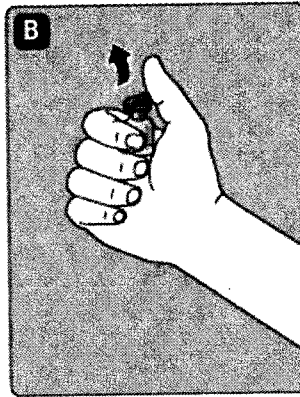


<p>1. Preparación del vial y la jeringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tome la cantidad de envases de NovoEight® que necesite. • Verifique la fecha de vencimiento. • Verifique el nombre, la potencia y color del envase, para asegurarse de que contenga el producto correcto. • Lave sus manos y séquelas apropiadamente con una toalla limpia o aire seco. • Tome el vial, el adaptador del vial y la jeringa prellenada fuera de la caja. Deje el émbolo sin tocar en la caja. • Ponga el vial y la jeringa prellenada a temperatura ambiente. Usted puede hacer esto tomándolos entre sus manos hasta que la temperatura se sienta igual. • No utilice ningún otro modo para calentar el vial y la jeringa prellenada. 	
---	--

Fam. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP:20628 MN:15552

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

- **Retire la tapa de plástico del vial. Si la tapa de plástico está suelta o falta, no use el vial.**
- **Limpie el tapón de goma con una torunda con alcohol estéril** y permita que se seque al aire por unos minutos antes de su uso para asegurar de que esté libre de gérmenes.
- **No toque el tapón de goma con sus dedos ya que puede transferir gérmenes.**

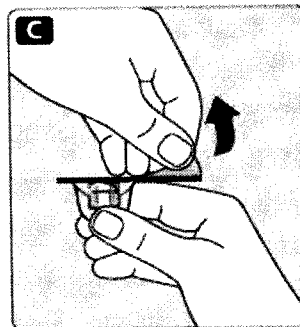


2. Ajuste del adaptador del vial

- **Retire el papel protector del adaptador del vial.**

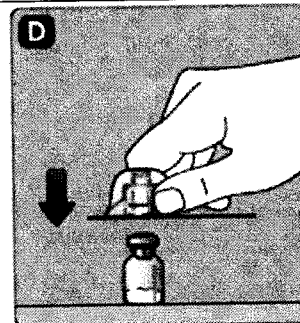
Si el papel protector no se encuentra completamente sellado o está roto, no use el adaptador del vial.

No saque el adaptador del vial fuera de su tapa protectora con sus dedos. Si toca la aguja del adaptador del vial, puede transferir gérmenes con sus dedos.



- **Coloque el vial en una superficie dura y plana.**
- **Voltee la tapa protectora e inserte el adaptador del vial en el vial.**

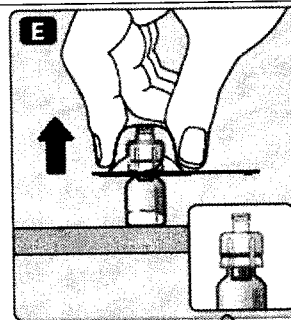
Una vez ajustado, no retire el adaptador del vial de este.



- **Presione ligeramente la tapa protectora con sus dedos índice y pulgar como se muestra en la figura.**

Retire la tapa protectora del adaptador del vial.

No retire el adaptador del vial cuando se retire la tapa protectora.

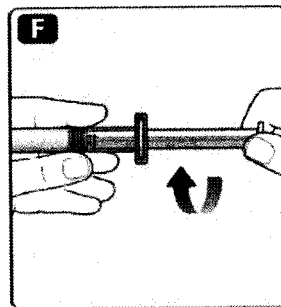


Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

Alfredo Chiarelli
ALDO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

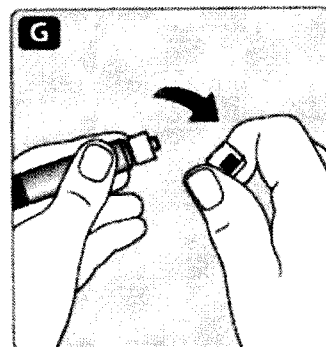
3. Ajuste la varilla del émbolo y la jeringa

- **Sujete la varilla del émbolo por el extremo superior y sáquelo de la caja. No toque los lados de la rosca del émbolo.** Si toca los lados o la rosca, pueden transferirse gérmenes de sus dedos.
- **Inmediatamente** conecte el vástago del émbolo a la jeringa atornillando en el sentido de las manecillas del reloj en el émbolo de la jeringa prellenada hasta que se sienta resistencia.

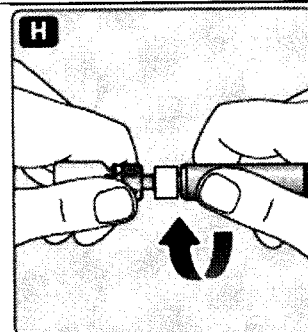


- **Retire la tapa de la jeringa** prellenada doblando hasta que la perforación se rompa.
- **No toque la punta de la jeringa debajo de la tapa retirada.** Si toca la punta de la jeringa, pueden transferirse gérmenes de sus dedos.

Si la tapa de la jeringa está suelta o falta, no use la jeringa prellenada.

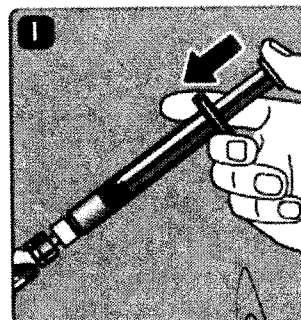


- **Enrosque la jeringa prellenada** de manera segura en el adaptador del vial hasta que se sienta una resistencia.

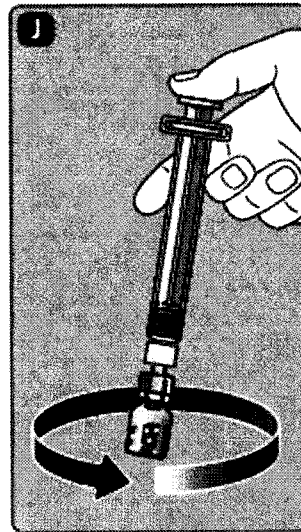


4. Reconstitución del polvo con el solvente.

- **Sujete la jeringa prellenada ligeramente inclinada** con la punta del vial apuntando hacia abajo.
- **Presione la varilla del émbolo** para inyectar todo el solvente en el vial.



- **Mantenga el émbolo presionado y gire** suavemente el vial hasta que el polvo se disuelva completamente.
- **No agite el vial debido a que esto producirá espuma.**
- **Verifique la solución reconstituida.** Esta debe ser transparente a ligeramente opalescente (ligeramente turbia). **Si usted nota partículas visibles o decoloración, no lo use.** Usar un nuevo envase en su lugar.



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

Si usted no puede usar la solución NovoEight® inmediatamente, debe ser utilizado dentro de las 4 horas mientras sea almacenado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ y dentro de las 24 horas mientras sea almacenado entre 2°C y 8°C . Almacenar el producto reconstituido en el vial, con el adaptador del vial y la jeringa colocada.

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

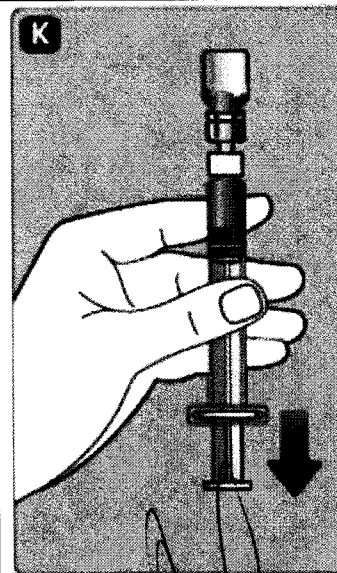
Mantenga la solución reconstituida de NovoEight® protegida de la luz directa.

No conserve la solución reconstituida sin consultar con su médico.



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

- **Mantenga el vástago del émbolo presionado completamente.**
- **Gire la jeringa** con el vial boca abajo.
- **Deje de presionar el vástago del émbolo y permita que se mueva hacia atrás** por sí mismo mientras la jeringa se llena con solución reconstituida.
- **Tire ligeramente del vástago del émbolo** para permitir que toda la solución reconstituida se llene en la jeringa.
- **En caso de necesitar solamente una parte del vial, utilice la escala de la jeringa para ver cuánta solución reconstituida debe**



Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MP:20628 MN:15552
 STF/May18 + STF/Oct18_ - EN 8-9063-90-004-1
 Versión local 4.0

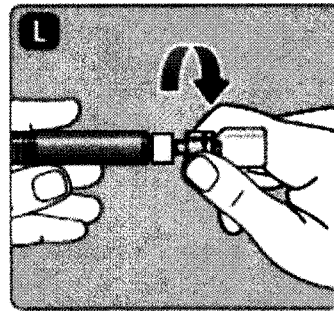
ALDO A. CHIARELLI
 APODERADO
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

tomar, de acuerdo a lo instruido por su médico o enfermera.

Si, en cualquier momento, hay aire en la jeringa, inyecte el aire nuevamente al vial.

- Mientras mantiene el vial hacia abajo, **golpee ligeramente la jeringa** para permitir que cualquier burbuja de aire vaya a la punta de la jeringa.
- **Presione el émbolo** hasta que todas las burbujas hayan desaparecido.

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



5. Inyección de la solución reconstituida

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

- Inyecte la solución reconstituida según la instrucción de su médico o enfermera.
- Inyecte lentamente en un lapso de tiempo de 2 a 5 minutos.
- No mezcle NovoEight® con cualquier otra infusión o medicamento intravenoso.

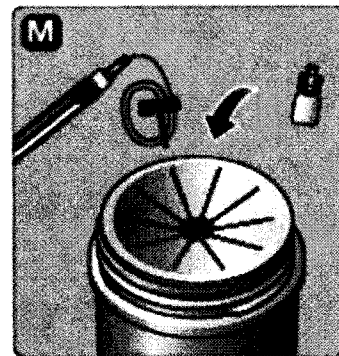
Inyección de la solución por medio de un catéter venoso central o puerto permanente:

- Use una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Pregunte a su médico o enfermera para instrucciones específicas.
- Si la línea necesita ser enjuagada antes o después de usar NovoEight®, use solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %).

Descarte

- **Después de la inyección, descarte de manera segura** toda la solución de NovoEight® que no ha utilizado, la jeringa con el juego de infusión y el vial con el adaptador del vial así como cualquier otro material de desecho según las instrucciones de su farmacéutico.

No tire los desechos en desagües ordinarios o en el drenaje de la casa.



No desarme el equipo antes de su descarte final. No reutilice el equipo.

Firma
Valeria Wilberger
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MP-20628 MN-15552
 STF May18 + 552 Oct18_ - EN 8-9063-90-004-1
 Versión local 4.0

Firma
ALDO A. CHIARELLI
 APODERADO
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2018-663478744

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 17:10:48 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 17:10:49 -0300'