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

DISPOSICIÓN N° 0316

BUENOS AIRES, 13 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016470-10-6 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOVOSEVEN RT / FACTOR VIIa HUMANO RECOMBINANTE - EPTACOG ALFA (ACTIVADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE 1mg – 2mg – 5mg; aprobada por Certificado Nº 48.580.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 194 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOVOSEVEN RT / FACTOR VIIa HUMANO RECOMBINANTE - EPTACOG ALFA (ACTIVADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE 1mg – 2mg – 5mg, aprobada por Certificado Nº 48.580 y Disposición Nº 1694/00, propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 149 a 163, 164 a 178 y 179 a 193.

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1694/00 los prospectos autorizados por las fojas 149 a 163 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.580 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016470-10-6

DISPOSICION Nº 0316

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0316..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.580 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NOVOSEVEN RT / FACTOR VIIa HUMANO RECOMBINANTE - EPTACOG ALFA (ACTIVADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE 1mg – 2mg – 5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1694/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010143-99-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0551/10.-	Prospectos de fs. 149 a 163, 164 a 178 y 179 a 193, corresponde desglosar de fs. 149 a 163.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.580 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....13 ENE 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-016470-10-6

DISPOSICIÓN Nº **0 3 1 6**

js

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

ORIGINAL

0316

novo nordisk

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Factor VIIa Humano Recombinante
Eptacog Alfa (activado)

Polvo Liofilizado y Disolvente para solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

Composición cuali-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, 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.

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:

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

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.

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).

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.

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.
- 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.

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS

Propiedades Farmacológicas
Propiedades Farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación código ATC: B02B D08
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
Sujetos 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 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

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS

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 (280-290 ml/kg), tiempo medio de permanencia (3,75-3,80 h), y vida media (2,82-3,11 h). La recuperación media *in vivo* en plasma fue aproximadamente del 20%.

Trombastenia de Glanzmann

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

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 adul-

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

tos. Por lo tanto en pacientes pediátricos, puede ser necesaria una dosis mayor de NovoSeven RT para alcanzar similares concentraciones plasmáticas que en pacientes adultos.

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.

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 regímenes de dosis pueden ser recomendados:

- Una 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.

Episodios serios de sangrado

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 período de 24-48 horas dependiendo de la intervención realizada y el estado clínico del paciente. En cirugía mayor, la dosis debería ser continuada con un intervalo de 2-4 horas por 6-7 días. El intervalo de dosis puede ser incrementado a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta 2-3 semanas hasta la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con Hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definido como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados

Carlos A. Otneguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADAS

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 (incluyendo tratamiento ambulatorio)

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

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de dosis:

El rango de dosis recomendado 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. NovoSeven no debe mezclarse con soluciones para infusión o ser administrado por goteo.

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,

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 155 MESA DE ENTRADAS

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 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.

La duración del tratamiento ambulatorio no debería exceder las 24 horas. Si el sangrado no es controlado, es necesario el control hospitalario.

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes o quienes los cuidan deberían informar inmediatamente al profesional médico 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
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 FVII a 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.

Uso durante la lactancia: No se sabe 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 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 ciru-

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 157 MESA DE ENTRADAS

gía 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 Ay B, hemofilia adquirida, deficiencia de factor VII o trombastenia de Glanzmann que mostraron que las reacciones adversas son comunes (≥ 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 rara (> 1/10.000, < 1/1.000).
Las reacciones adversas más frecuentes son pirexia y rash (no comunes, > 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:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raros (> 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 AT-III. Ver **Advertencias y precauciones especiales de uso.** Coagulopatía
Trastornos del sistema inmune	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000) No conocida	Hipersensibilidad. Ver **Advertencias y precauciones especiales de uso.** Reacciones anafilácticas.
Trastornos del sistema nervioso	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Dolor de cabeza
Trastornos vasculares	
Raros (> 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)
No comunes (> 1/1000, < 1/100)	Se ha informado acontecimientos trombóticos venosos: (trombosis venosa profunda, tombosis en el sitio de administración intravenosa,

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

	embolismo pulmonar, eventos tromboembolicos del hígado incluyendo trombosis de la vena porta, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Angina pectoris
Trastornos gastrointestinales	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Náusea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
No comunes (> 1/1000, < 1/100)	Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso) Prurito y urticaria.
No conocida	Enrojecimiento, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
No comunes (>1/1000, < 1/100)	Se ha informado respuesta terapéutica reducida.(*) Fiebre.
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Reacciones en el sitio de inyección, que incluye dolor.
Exploraciones complementarias	
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)

Cuando NovoSeven® RT se administra a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos trombóticos arteriales son comunes (≥ 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.

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 159 MESA DE ENTRADAS

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.

Los eventos trombóticos pueden llevar a paro cardíaco.

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

Pacientes con deficiencia de Factor VII

La formación de anticuerpos contra NovoSeven y factor VII es la única reacción adversa reportada en los estudios clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® (frecuencia común (≥ 1/100, < 1/10)). En dos casos de cinco pacientes con reporte de formación de anticuerpos contra NovoSeven y factor VII en estudios clínicos y post comercialización, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio *in vitro*. Estos pacientes presentaban factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven RT deberían ser monitoreados para detectar anticuerpos contra el factor VII.

Un caso de edema angioneurótico ha sido reportado espontáneamente en un paciente con trombastenia de Glanzmann luego de la administración de Factor VII recombinante.

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

Sobredosis
No se ha estudiado la toxicidad limitante de la dosis de NovoSeven® RT en ensayos clínicos.
Se han notificado tres casos de sobredosis en pacientes con hemofilia a lo largo de 13 años. La única complicación notificada relacionada con una sobredosis fue un aumento de la presión sanguínea leve y transitorio en un paciente de 16 años que recibió 24 mg de FVII a recombinante en vez de 5,5 mg.
No se han notificado casos de sobredosis en pacientes con hemofilia adquirida o trombastenia 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 evento trombótico (infarto occipital) en un paciente masculino de edad avanzada (>80 años) con deficiencia de factor VII, 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.

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

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.

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 polvo y disolvente a temperatura por debajo de 25°C.
- Alternativamente NovoSeven® RT puede ser conservado a temperatura que no exceda los 30°C por hasta 12 meses.
- Guarde polvo y disolvente protegido de la luz.
- No lo congele para evitar daños en la ampolla 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.

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

NovoSeven® es una marca propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.
©2007/2010 Novo Nordisk A/S

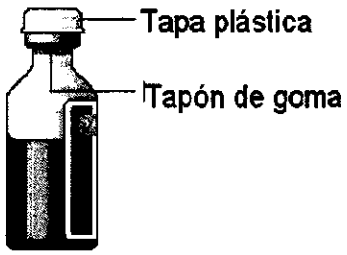
Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

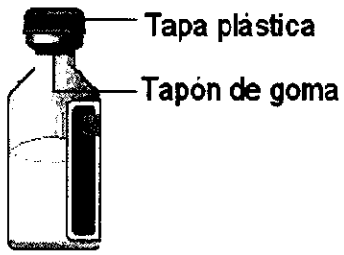
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADA

INSTRUCCIONES DE USO, MANEJO Y DESCARTE (SI ES NECESARIO)

Vial de disolvente **Vial de polvo**

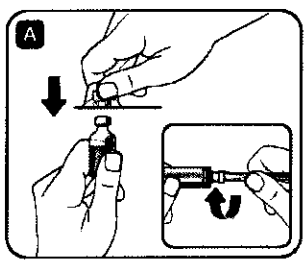




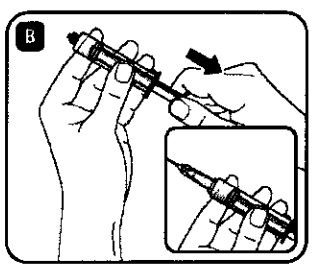
Preparación de la solución
Siempre utilice una técnica aséptica.
Lave sus manos. NovoSeven® RT polvo y viales de disolvente deberían estar a temperatura ambiente para su reconstitución. Retire las tapas de plástico de los dos viales. No utilice los viales si estas están sueltos o faltan. Limpie los tapones 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. Tenga cuidado de no tocar la espiga del adaptador del vial.

Una vez unido, retire el capuchón protector 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).

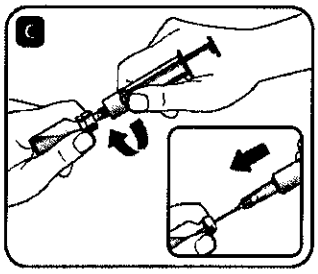


C
Enrosque la jeringa firmemente en el adaptador del vial sobre el vial de disolvente. Si utiliza una aguja de transferencia , remueva la tapa protectora e inserte la aguja de transferencia en el tapón de goma del vial de disolvente. Tenga cuidado de no tocar la punta de la aguja de transferencia .Inyecte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

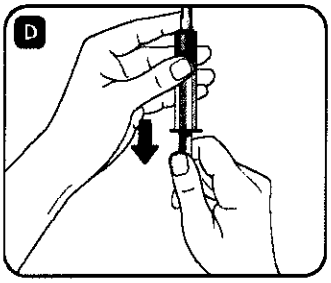
Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

ALDO ALCHARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

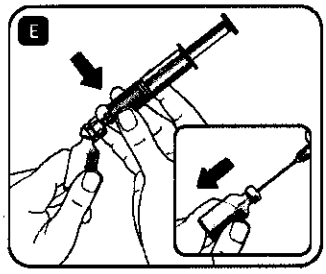
A.N.M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS



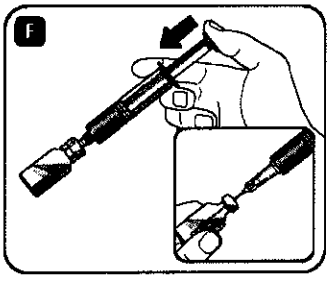
D
Sujete la jeringa con el vial de disolvente invertido. Si se está utilizando una aguja de transferencia asegúrese de que la aguja se mantenga dentro del disolvente. Tire del émbolo para extraer el disolvente y pasarlo a la jeringa.



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



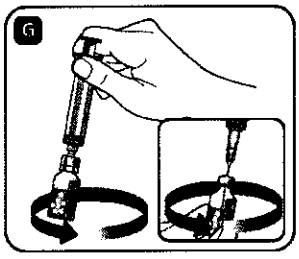
F
Ajuste la jeringa con el vial adaptador o la aguja de transferencia al vial de polvo. Si se utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de penetrar el centro del tapón de goma. Sujete la jeringa ligeramente inclinada con el vial hacia abajo. Presione el émbolo lentamente para inyectar el disolvente 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.

Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

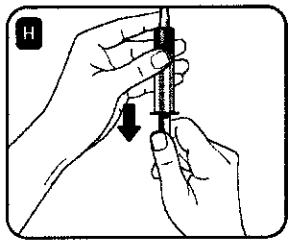


Si bien NovoSeven® RT será estable por 24 horas luego del mezclado, se debería usar de una vez para evitar infecciones. Si no se utiliza inmediatamente luego del mezclado, se debería almacenar el vial con la aguja aún adjunta en heladera a 2 – 8°C por no más de 24 horas. No almacenar la solución sin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

Administración de la solución

H

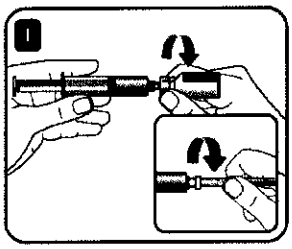
Asegúrese de que el émbolo está presionado a fondo antes de dar la vuelta a la jeringa (puede haber sido expulsado por la presión en la jeringa). Si se utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de que la aguja se encuentre en contacto con la solución. Sujete la jeringa con el vial invertido y tire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



I

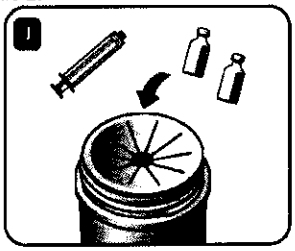
Si se utiliza un adaptador de vial, desenrosque el adaptador del vial con el vial vacío. Si se utiliza una aguja de transferencia, quite la aguja de transferencia del vial, reubique la tapa de la aguja de transferencia y extraiga la aguja de transferencia de la jeringa

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.



Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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