



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-1110-497-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-497-18-1 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 NOVOSEVEN/ FACTOR VII RECOMBINANTE HUMANO (EPTACOG ALFA ACTIVADO), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INFECTABLE, autorizado por el certificado N° 48.580.

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

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

Que de fojas 263 a 265 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada NOVOSEVEN/ FACTOR VII RECOMBINANTE HUMANO (EPTACOG ALFA ACTIVADO), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INFECTABLE, autorizado por el Certificado N° 48.580.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF-2018-28747861-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2018-28747714-APN-ECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-497-18-1

**Proyecto de rótulo**

**NovoSeven® MixPro® (1 mg)**  
**NovoSeven® MixPro® (2 mg)**  
**NovoSeven® MixPro® (5 mg)**  
**NovoSeven® MixPro® (8 mg)**

**Factor VIIa Recombinante Humano**  
**Eptacog Alfa (activado)**  
**Polvo Liofilizado y Disolvente para solución Inyectable**

**Industria Danesa****Venta Bajo Receta**

Administración de dosis única. USO INTRAVENOSO

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

**Composición cuali-cuantitativa:****NovoSeven® MixPro® 1 mg:**

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

**NovoSeven® MixPro® 2 mg:**

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

**NovoSeven® MixPro® 5 mg:**

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

**NovoSeven® MixPro® 8 mg:**

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

**Excipientes:***Polvo Liofilizado:* Cloruro de sodio, Cloruro de calcio dihidratado, Glicilglicina, Polisorbato 80, Manitol, Sacarosa, Metionina, Ácido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).*Disolvente:* Histidina, Ácido Clorhídrico (para ajuste de pH), Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.**Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.**

Leer el prospecto adjunto antes del uso.

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar.

Almacenar protegido de la luz.

**Posología y Forma de administración:** Ver prospecto adjunto

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

Elab./Vence/Lote:

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

Importado por:

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

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

Tel.: 5198-6686

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Farm. Valeria Wildberg  
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 8-9049562  
 MP 20028

8-9049562-309-1 (1mg) STF AUG 2017 Vs local 2.0

ARTO A. CHIARELLI  
 APODERADO  
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
 IF-2018-28747861-APN-DECBR#ANMAT  
 página 1 de 2

ORIGINAL



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

© 2018

  
Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MP.20528 MN.15552

  
ALICIA CHIARELLI  
APODERADO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A

IF-2018-28747861-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-28747861-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 15 de Junio de 2018

**Referencia:** ROTULO NOVOSEVEN

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.06.15 09:50:38 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.15 09:50:39 -03'00'

**Proyecto de Prospecto  
NovoSeven® Mixpro®**

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

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

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

**Composición cuali-cuantitativa:**

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

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

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

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

1 KUI equivale a 1000 UI (Unidades Internacionales)

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

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

Excipientes:

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

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

**Forma Farmacéutica:**

Polvo Liofilizado y disolvente para solución inyectable.

Polvo Liofilizado blanco. Solvente: Solución clara y transparente.

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

**Acción Terapéutica**

Grupo Farmacoterapéutico: Factores de coagulación. Código ATC: B02B D08

**Indicaciones:**

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

- Pacientes con hemofilia congénita con inhibidores 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 VII 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 AHL, y con refractariedad previa o presente a transfusiones de plaquetas.

### Propiedades Farmacológicas

#### Propiedades Farmacodinámicas:

##### Mecanismo de acción

NovoSeven® Mixpro® contiene factor de coagulación VII activado recombinante. El mecanismo de acción incluye la unión del FVIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el factor IX a factor IXa y el factor X a factor Xa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina 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® Mixpro® en dosis farmacológicas activa al factor X directamente sobre la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el sitio de la injuria, independientemente del factor tisular. Esto conduce a la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular.

##### Efectos Farmacodinámicos

El efecto farmacodinámico del 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).

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

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

### Propiedades farmacocinéticas

#### Individuos sanos

##### Distribución, eliminación y linealidad

Usando el ensayo de coagulación de FVII, la farmacocinética de rFVIIa fue investigada en 35 pacientes caucásicos y japoneses sanos, en un estudio con escalada de dosis. Los sujetos fueron estratificados de acuerdo al sexo y al grupo étnico y dosificados con 40, 80 y 160 µg de rFVIIa por kg de peso corporal 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/h x kg y el rango promedio de vida media terminal fue de 3,9 a 6,0 hs.

#### Hemofilia A y B con inhibidores

##### Distribución, eliminación y linealidad

Utilizando el ensayo de FVIIa, se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de rFVIIa en 12 pacientes pediátricos (2 -12 años) y 5 pacientes adultos en estado no hemorrágico. La proporcionalidad de dosis fue establecida en niños a las dosis in-

Farm. Valeri...  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO  
M... 23 JUN 15552



vestigadas de 90 y 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, las cuales están en concordancia con las previamente encontradas a dosis más bajas (17,5 – 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  rFVIIa). El clearance promedio fue aproximadamente 50% mayor en pacientes pediátricos en relación a pacientes adultos (78 vs 53  $\text{ml}/\text{kg} \times \text{h}$ .), 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  $\text{ml}/\text{kg}$  en pacientes pediátricos versus 159  $\text{ml}/\text{kg}$  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

##### Distribución, eliminación y linealidad

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

##### Trombastenia de Glanzmann

La farmacocinética de NovoSeven® Mixpro® 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.

#### **Datos Pre-clínicos de seguridad**

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

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

#### **Estudios Clínicos**

##### Seguridad y Eficacia en el uso de NovoSeven® Mixpro® como profilaxis

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

#### **Posología y Modo de administración**

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

#### **Posología**

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

##### Dosis

Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MP 20528 MN 15552

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT





NovoSeven® Mixpro® debería ser administrado tan pronto como sea posible, luego del comienzo del episodio de sangrado. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección en bolo intravenoso, es de 90 µg/kg de peso corporal. Luego de la dosis inicial de NovoSeven® Mixpro®, pueden administrarse dosis adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo de dosis variarán con la severidad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la cirugía realizada.

#### 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 o 12 horas por el tiempo que el tratamiento se juzgue indicado.

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

La intervención temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de episodios de sangrados de articulación, músculo y mucocutáneos, leves a moderados. Dos regímenes de dosis pueden ser recomendados:

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

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

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

#### Episodios serios de sangrado

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg de peso corporal 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 o 12 horas por el período de tiempo que se juzgue indicado.

Un episodio de sangrado mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede extenderse más allá de este período si se considera clínicamente justificado.

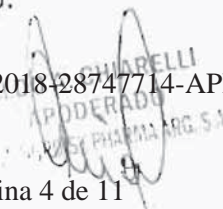
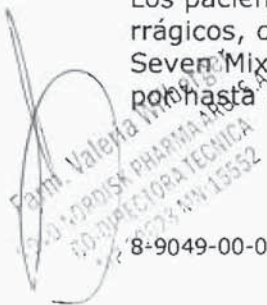
#### Procedimiento invasivo /Cirugía

Una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal debe ser administrada inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse 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 con NovoSeven Mixpro® administrado una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT





### ***Hemofilia adquirida***

#### Dosis e intervalo de dosis

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

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

#### Población pediátrica:

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

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

### ***Trombastenia de Glanzmann***

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

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

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

### **Modo de Administración**

Reconstituir la preparación como se describe en Instrucciones de Uso de NovoSeven® Mixpro® y administrar la solución como una inyección en bolo intravenoso durante 2-5 minutos.

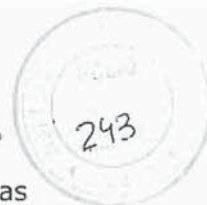
### ***Monitoreo del tratamiento – test de laboratorio***

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

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

### **Contraindicaciones**

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT



Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

### Advertencias y Precauciones especiales de Uso

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

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

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® Mixpro®, puede contener trazas de IgG 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 se debe considerar un tratamiento con antihistamínicos IV.

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

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

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

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® Mixpro®. 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.

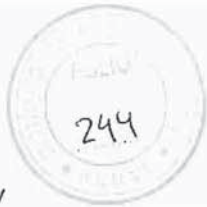
Se han notificado casos de trombosis en pacientes con deficiencia del FVII que recibieron NovoSeven® Mixpro® durante una intervención quirúrgica, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® Mixpro® se desconoce (Ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

### Embarazo, lactancia y fertilidad

#### Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NovoSeven® Mixpro® durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de





rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante.

Teniendo en cuenta estudios en animales no se indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el desarrollo postnatal.

**Lactancia:** Se desconoce si rFVIIa se excreta en la leche materna.

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

#### Fertilidad

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

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

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

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia, especialmente en cirugía ortopédica y en cirugías en regiones ricas en actividad fibrinolítica tales como la cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia en el uso concomitante de terapia antifibrinolítica y NovoSeven® Mixpro® es limitada.

No es recomendable la combinación de rFVIIa y rFXIII, basado en estudios pre-clínicos. Ver Datos Pre-clínicos de seguridad.

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

#### **Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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

##### Resumen Tabulado de Reacciones Adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos y reportes espontáneos (post-venta).

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 no conocida.

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

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT

Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		-Trastornos de coagulación intravascular diseminada (CID) -Hallazgos de laboratorio relacionados incluyendo aumento del Dímero D y disminución de los niveles de AT. Ver <i>Advertencias y precauciones especiales de uso</i> . -Coagulopatía	
Trastornos gastrointestinales		-Nauseas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-Respuesta terapéutica reducida(*) -Fiebre.	-Reacciones en el sitio de inyección, que incluye dolor.	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad. Ver <i>Advertencias y precauciones especiales de uso y Contraindicaciones</i> .	-Reacciones anafilácticas
Exploraciones complementarias		-Aumento de la degradación de productos de fibrina. -Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.	
Trastornos del sistema nervioso		-Dolor de cabeza	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso) -Prurito y urticaria.		-Enrojecimiento  -Angioedema.
Trastornos vasculares	-Acontecimientos tromboembólicos venosos: (trombosis venosa profunda, trombosis en el sitio de adminis-	-Acontecimientos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral,	-Trombo intracardíaco

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

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT



	tración intravenosa, embolismo pulmonar, eventos tromboembólicos del hígado incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)	oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis de la arteria renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal) -Angina pectoris.	
--	--	--	--

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

**Formación de Anticuerpos Inhibitorios**

Durante la experiencia del período post-venta y ensayos clínicos, no ha habido reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® Mixpro® o FVII en pacientes con hemofilia A o B.

Se ha notificado el desarrollo de anticuerpos inhibidores a NovoSeven® Mixpro® en un registro observacional de pacientes con deficiencia congénita de FVII en el período post-comercialización.

La formación de anticuerpos contra NovoSeven® Mixpro® y FVII es la única reacción adversa reportada en los estudios clínicos de pacientes con deficiencia de factor VII (frecuencia común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio *in vitro*. Factores de riesgo 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® Mixpro®. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® Mixpro® deberían ser monitoreados para detectar anticuerpos contra el factor VII. (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

**Eventos tromboembólicos – arteriales y venosos**

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

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

Eventos tromboembólicos pueden dar lugar a un paro cardíaco.

**Otras poblaciones especiales  
Pacientes con Hemofilia Adquirida**

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT

Farm. Valeria Wilberger  
 PHARMA ARG. S.A.  
 8-9049-00-009-1  
 DIRECTORA TECNICA  
 15552



Ensayos clínicos llevados a cabo en 61 pacientes con Hemofilia Adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas fueron reportados más frecuentemente (1% basados en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión de la arteria cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náuseas, fiebre, rash eritematoso e investigación de aumento de niveles de productos de la degradación de fibrina.

### Sobredosis

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

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

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

En pacientes con deficiencia de factor VII, para los cuales la dosis recomendada es de 15-30 µg/kg de rFVIIa, se ha asociado un evento trombótico (infarto occipital) en un paciente masculino de edad avanzada (>80 años) tratado con 10-20 veces la dosis recomendada. Además, la formación de anticuerpos frente a NovoSeven® Mixpro® y a FVII se ha asociado a una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

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

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

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247.

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

Optativamente, otros centros de toxicología.

### Incompatibilidades

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

### Precauciones especiales de conservación

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

### Para conservación de la solución reconstituida

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

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

La solución reconstituida debe ser almacenada en el vial.

### Presentación

El estuche de NovoSeven® Mixpro® contiene:

- 1 vial con polvo blanco para solución inyectable.
- 1 jeringa prellenada con disolvente para reconstitución

Farm. Valeria  
NOVO NORDISK PHARM ARG S.A.  
CO-DIRECTORA GENERAL  
HP-20628 MN-15552

IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT

DOA. CHIARELLI  
NOVO NORDISK PHARM ARG. S.A.



- 1 émbolo
  - 1 adaptador de vial, con un filtro de partículas integrado.
- Los viales cerrados están cerrados con un precinto de seguridad de polipropileno.

Algunas presentaciones pueden no estar comercializadas.

**MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Disposición N°.....  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 48.580.

Importado por:  
**Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.**  
Av. Del Libertador 2740 (B1636DSU) Olivos, Pcia. de Buenos Aires.  
Tel.: 5198-6686  
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

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

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

© 2018  
Novo Nordisk A/S

Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
C.A. DIRECTORA TÉCNICA  
C.P. 20628 MN:15552

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-28747714-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 15 de Junio de 2018

**Referencia:** PROSPECTO NOVOSEVEN

---

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, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.06.15 09:50:06 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.15 09:50:08 -03'00'

## Información para el paciente

**NovoSeven® Mixpro®**  
**Factor VIIa recombinante humano**  
**Eptacog alfa (activado)**  
**1 mg (50 KUI)**  
**2 mg (100 KUI)**  
**5 mg (250 KUI)**  
**8 mg (400 KUI)**

**Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable**  
**Venta Bajo Receta**

**Industria Danesa**

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

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

**Que contiene el prospecto:**

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

**Al dorso:** Instrucciones de uso de NovoSeven® Mixpro®

- 1. ¿Qué es NovoSeven® Mixpro® y para qué se utiliza?**

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

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

Es utilizado en ciertos grupos de personas:

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

- 2. ¿Qué se necesita saber antes de usar NovoSeven® Mixpro®?**  
**No use NovoSeven® Mixpro®**

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

8-9049-90-009-1 STF AUG 2017 Vs. 3.0

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

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



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

Si esto aplica a Usted, **no utilice NovoSeven® MixPro®, hable con su médico.**

### Advertencias y precauciones

Antes del tratamiento con NovoSeven® Mixpro®, asegúrese de que su médico sabe:

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

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

### Otros medicamentos y NovoSeven® MixPro®

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

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

Existe experiencia limitada en el uso de NovoSeven® MixPro® junto con otras medicinas llamadas *drogas antifibrinolíticas* (así como ácido aminocaproico o ácido tranexámico) que también son utilizadas en el control de sangrados. Si está tomando estos medicamentos debe hablar con su médico antes de utilizar NovoSeven® Mixpro®.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

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

### Manejo y uso de maquinarias

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

### 3. Cómo usar NovoSeven® MixPro®

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

#### Cuando tratarse usted mismo

**Comenzar el tratamiento de un sangrado lo antes posible**, idealmente dentro de las 2 horas.

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

Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MP 20628 MN-19352

ALDO A. CHIARELLI  
MODERADO

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



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

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

- Cada vez que use NovoSeven® MixPro®, **debe comunicarlo cuanto antes a su médico o a su hospital.**
- Si no se controla la hemorragia dentro de las 24 horas, **contacte a su médico inmediatamente. En general, es necesaria la atención en el hospital.**

#### Dosis

**La primera dosis debe ser administrada lo más pronto posible** luego de comenzado el sangrado. Hable con su médico sobre cuando utilizar las inyecciones y por cuánto tiempo debe seguir utilizándolas. El médico fijará su dosis teniendo en cuenta su peso corporal, su estado y tipo de sangrado.

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

#### Si tiene hemofilia:

La dosis habitual es de 90 µg por kilo de peso corporal en cada inyección; puede repetir la inyección cada 2-3 horas hasta que el sangrado sea controlado. Su médico puede recomendarle una única dosis de 270 µg por cada kg de peso. No hay experiencia clínica en el uso de esta dosis única en pacientes mayores de 65 años de edad.

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

#### Si tiene deficiencia de Factor VII:

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

#### Si tiene trombostenia de Glanzmann:

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

#### Si usa más NovoSeven® Mixpro® del que debiera

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

#### Si olvidó administrarse una inyección de NovoSeven® Mixpro®

Si olvidó administrarse una inyección de NovoSeven® RT o necesita interrumpir el tratamiento, consulte al médico inmediatamente.

#### 4. Posibles efectos adversos

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

#### Efectos adversos graves

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

Farma. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MP-20528 MN-15552

8-9049-90-009-1 STF AUG 2017 Vs 3.0

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



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

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

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

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

Recuerde a su médico **si tiene historial de reacciones alérgicas** dado que puede necesitar un monitoreo más cuidadoso.

En la mayoría de los casos de trombosis, los pacientes tenían predisposición a formar coágulos.

#### Otros efectos adversos raros

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

- Náusea (sentirse enfermo)
- Dolor de cabeza
- Cambios en análisis hepáticos o de sangre.

#### Otros efectos adversos poco comunes

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

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

**Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico.** Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

#### Sobredosis

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

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

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

Optativamente, otros centros de intoxicación.

#### 5. Conservación de NovoSeven® Mixpro®

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No usar este medicamento, una vez superada la fecha de vencimiento que se indica en el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Conservar el polvo y el disolvente por debajo de 25°C.
- Conservar el polvo y el disolvente protegido de la luz.
- No congelar.
- **Use NovoSeven® MixPro® inmediatamente después de mezclar el polvo** con el disolvente para evitar infecciones. Si no puede utilizarlo inmediatamente, luego de reconstituido, debe conservarlo en el vial con el adaptador del vial y la jeringa aún puesta en

Farm. Valeria Wilberg  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
8-9049-90-009-1 STF AUG 2017 Vs 3.0

ALDO CICHARELLI  
APOTECARIO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



heladera, entre 2°C y 8°C, durante un máximo de 24 horas. No congele la solución mezclada (reconstituida) de NovoSeven® y manténgala protegida de la luz. No conserve la solución sin consejo de su médico o enfermera.

- No deseche ninguna medicina en aguas residuales o residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico como desechar las medicinas que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

## 6. Contenido del estuche e Información Adicional

### Composición de NovoSeven® Mixpro®

- El principio activo es factor de coagulación VIIa recombinante humano (eptacog alfa activado).

- Los demás componentes en el polvo son cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, glicilglicina, polisorbato 80, manitol, sacarosa, metionina, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio. Los componentes del disolvente son histidina, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

El polvo para solución inyectable contiene:

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

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

Cada envase de NovoSeven® Mixpro® contiene:

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

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

Algunas de las presentaciones pueden no estar comercializadas.

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

**Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.**

**Disposición N° ....**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 48.580**

**Fabricado por:**

Novo Nordisk A/S

Farm. Valeria Wilber  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO DIRECTORA TECNICA  
8-9049-90-009-1 STF AUG 2017 Vs 3.0

ANDRÉS A. CHIARELLI  
PODERADO  
IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.  
Av. Del Libertador 2740, Olivos,(B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.  
Tel.: 5198-6686  
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.  
Servicio de Atención al Cliente:  
Tel: 0800-345-NOVO (6686)  
[atencioncli@novonordisk.com](mailto:atencioncli@novonordisk.com)

NovoSeven® es marca propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.  
© 2018  
Novo Nordisk A/S

  
Valeria Wilber  
NOVONORDISK PHARMA ARG S A  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MP-20628 MN-15552

  
ALDO A. CHIARELLI  
NOVONORDISK PHARMA ARG. S A

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



### Instrucciones de uso de NovoSeven® Mixpro®

#### LEA ESTAS INSTRUCCIONES DETENIDAMENTE ANTES DE USAR NOVONSEVEN® MIXPRO®

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

Necesitará también un equipo de infusión (catéter y aguja mariposa), toallitas estériles impregnadas en alcohol, vendas de gasa y tiritas. Estos materiales no se incluyen en el estuche de NovoSeven® Mixpro®.

**No utilice el equipo sin la formación adecuada por parte de su médico o enfermero.**

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

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

**No abra el equipo hasta que esté listo para utilizarlo.**

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

**No utilice el equipo si ha vencido.** En ese caso utilice un nuevo estuche. La fecha de vencimiento está impresa después de VENCE en el estuche de cartón, en el vial, en el adaptador del vial y en la jeringa precargada.

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

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

**El equipo es para un solo uso.**

#### Contenido:

El estuche contiene:

- 1 vial con polvo NovoSeven® Mixpro®
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa pre-llenada con disolvente
- 1 vástago del émbolo (ubicado debajo de la jeringa)

  
 Farm. Valeria Wilberger  
 255 1200ISK PHARMA ARG. S.A.  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 TEL: 0264-44115552

  
 ALDA A. GAVARELLI  
 MODERADO  
 255 1200ISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT

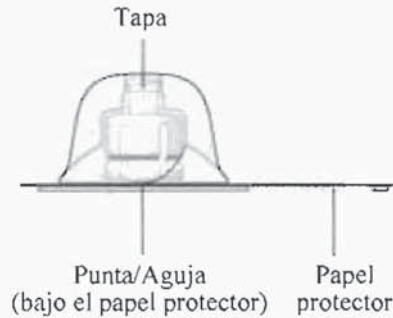


## Resumen

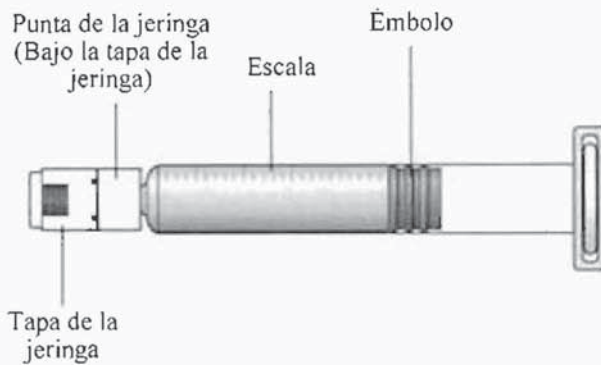
### Vial con polvo NovoSeven<sup>®</sup> Mixpro<sup>®</sup>



### Adaptador del vial



### Jeringa prellenada con solvente



### Vástago del émbolo



## 1. Preparar el vial y la jeringa

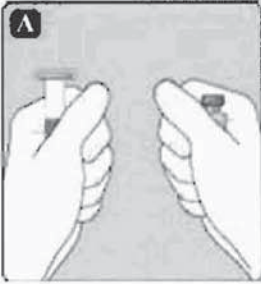
- Tome el número de envases de NovoSeven<sup>®</sup> MixPro<sup>®</sup> que necesite
- Revise la fecha de vencimiento.
- Revise el nombre, la potencia y el color del envase, para asegurarse de que contiene el producto correcto.

Farm. Valeria Wilbergo  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO DIRECTORA TECNICA  
M.P. 20999-15552  
8-9049-90-009-1 STF AUG 2017 Vs 3.0

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
página 8 de 14



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



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



## 2. Coloque el adaptador del vial

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

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

ALDO A. CHIARELLI  
J. B. BARRERO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

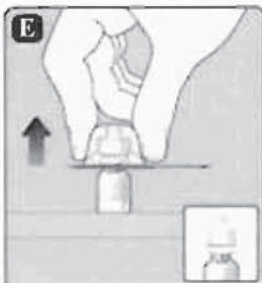
IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



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



- Ligeramente **exprima la tapa protectora** con sus dedos pulgar e índice como se muestra. **Retire la tapa protectora** del adaptador del vial. **No eleve el adaptador del vial de éste** cuando retire la tapa protectora.



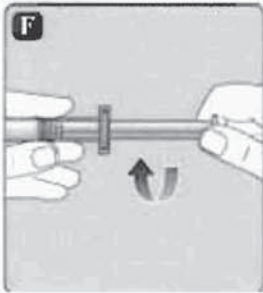
### 3. Coloque el vástago del émbolo y la jeringa

- Tome el vástago del émbolo por el extremo ancho y sáquelo del cartón. **No toque los costados ni la punta del vástago del émbolo.** Si toca los costados o la punta, puede transferir gérmenes desde sus dedos. **Inmediatamente** conecte el vástago del émbolo a la jeringa girándolo en el sentido de las manecillas en el émbolo dentro de la jeringa prellenada hasta que se siente cierta resistencia.

Farma Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
C/O DIRECTORA TÉCNICA  
IP 25628 MN-15552

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

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



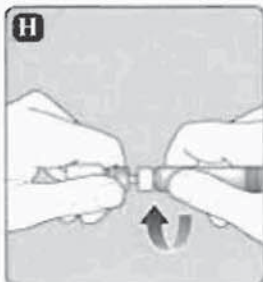
• **Retire la tapa de la jeringa** prellenada doblándola hacia abajo hasta que las perforaciones se rompan.

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

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



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



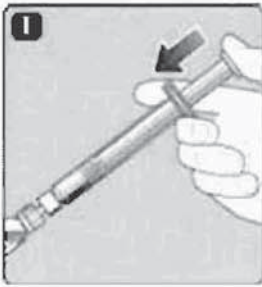
#### 4. Reconstituir el polvo con el solvente

- **Sostener la jeringa prellenada ligeramente inclinada** con el vial apuntando hacia abajo.
- **Empuje el vástago del émbolo** para inyectar todo el solvente en el vial.

Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A  
CO DIRECTORA TECNICA  
MP.211628 MN.15552

DR. A. CHIARELLI  
MODRADO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT



• **Mantener el vástago del émbolo oprimido y girar** el vial suavemente hasta que todo el polvo esté disuelto.

**No agite el vial pues puede provocar espuma.**

• **Revise la solución reconstituida.** Debe ser incolora. **Si nota partículas visibles o cambios de color, no la utilice.** Emplee un nuevo estuche.



**Utilice el NovoSeven® MixPro® reconstituido de inmediato** para evitar infecciones.

**Si no puede usarlo inmediatamente,** ver sección 5 Conservación de NovoSeven en la otra cara de este prospecto.

No almacene la solución reconstituida sin consejo de su médico o a su enfermera.

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

• **Mantenga el vástago del émbolo totalmente presionado.**

• **Gire la jeringa** con el vial boca abajo.

• **Deje de oprimir el émbolo y deje que se mueva hacia atrás** por sí solo, mientras la solución reconstituida llena la jeringa.

• **Tire del vástago del émbolo ligeramente hasta abajo** para extraer la solución reconstituida hacia la jeringa.

• En caso de que necesite solamente una parte de la solución reconstituida, utilice la escala de la jeringa para ver cuánta solución debe extraer, según se lo indique su médico o enfermera.

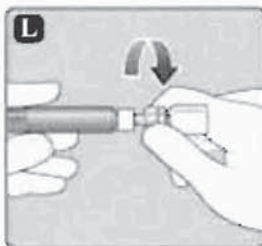
Si, en algún momento, hay mucho aire en la jeringa, inyecte el aire de vuelta al vial.

• Sosteniendo el vial hacia abajo, **golpee suavemente la jeringa** para que las burbujas de aire lleguen hasta arriba.

• **Empuje el émbolo** lentamente hasta que todas las burbujas de aire se hayan ido.



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



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

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

Siga las instrucciones de uso del conector sin aguja.

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

#### 5. Inyecte la solución reconstituida

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

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

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

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

Fam. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MR. 28078 MN. 15552

8-9049-90-009-1 STF AUG 2017 Vs 3.0

ALBA CHIARELLI  
APROBADA  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT

13 of 14



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

**Descarte**

• **Después de inyectarse, descarte de manera segura** la jeringa con el equipo de infusión, el vial con el adaptador del vial, cualquier NovoSeven® MixPro® no utilizado y cualquier otro material desechable según lo indique su doctor o enfermera.  
No lo deseche junto con su basura doméstica.



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

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

*Miguel Arelli*  
MIGUEL ARELLI  
ABDERADO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-28747465-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 15 de Junio de 2018

**Referencia:** INFO NOVOSEVEN

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.06.15 09:49:18 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.15 09:49:20 -03'00'