



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-527-20-9

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-527-20-9 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 prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada NOVOEIGHT®/ FACTOR VIII RECOMBINANTE HUMANO - TUROCTOCOG ALFA autorizada por el Certificado N° 57.888.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, 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 Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada NOVOEIGHT®/ Factor VIII recombinante humano - Turoctocog Alfa autorizada por el Certificado N° 57.888 que constan como documentos: IF-2020-66581206-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-66581270-APN-DECBR#ANMAT respectivamente

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.888, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-527-20-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.10.20 15:22:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.20 15:22:17 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

NovoEight® Factor VIII recombinante humano (Turoctocog alfa) 250 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 500 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 1000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 1500 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 2000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 3000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA DANESA

COMPOSICIÓN

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

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

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

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

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

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

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene 30,5 mg de sodio por vial reconstituido

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable.

Polvo o masa friable de color blanco o ligeramente amarillo. Solución inyectable transparente e incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Supervisión del tratamiento

Durante el tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las inyecciones repetidas. La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis en función del peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso por debajo del normal o con sobrepeso. En un estudio de parámetros farmacocinéticos de una sola dosis en adultos se incrementó la exposición máxima (C_{max}) y la exposición total (AUC) al incrementarse el índice de masa corporal (IMC) lo que indica que puede ser necesario un ajuste de dosis. Se puede requerir un aumento de dosis en pacientes con bajo peso (IMC <18,5 kg/m²) y se puede requerir una disminución de la dosis en pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m²), no hay datos suficientes para recomendar ajustes de dosis específicos, ver sección "*Propiedades farmacocinéticas*".

Especialmente en el caso de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión la terapia de sustitución mediante pruebas de coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

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

Posología

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

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa como Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS vigente para productos de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII es expresada ya sea como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en humanos) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

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

Tratamiento a demanda

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

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (Kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/Kg por UI/dL)

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

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

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

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

Cirugía mayor

80-100 (pre y post Repetir la infusión cada 8 – 24 horas, operatorio) hasta adecuada cicatrización de la herida, después, tratamiento por al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII en un 30 % a 60 % (UI/dL).

Profilaxis

En profilaxis a largo plazo para prevenir episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis recomendadas usualmente son de 20-40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal cada dos días o 20-50 UI de factor VIII por Kg de peso corporal 3 veces a la semana.

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se puede aplicar un régimen menos frecuente (40-60 UI/kg cada 3 días o dos veces por semana). En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Cirugía

Existe experiencia limitada en cirugía en pacientes pediátricos.

Personas de edad avanzada

No se tiene experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

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

Modo de administración Vía

intravenosa.

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

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto antes de la administración, ver la sección *Instrucciones sobre cómo usar NovoEight®*.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

NovoEight® contiene turoctocog alfa, un factor VIII recombinante humano (ADNr) con un dominio B truncado. Esta glicoproteína tiene la misma estructura que el factor VIII humano cuando se activa, y las modificaciones post-traduccionales son similares a aquellas en la molécula derivada del plasma. Se ha observado que el punto de sulfatación de tirosina presente en

Tyr1680 (longitud completa nativa), que es importante para el enlace con el factor de von Willebrand, está totalmente sulfatado en la molécula de turoctocog alfa.

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

A destacar, no se puede comparar la tasa anual de hemorragia (ABR, por sus siglas en inglés) entre los diferentes concentrados de factores y entre los diferentes estudios clínicos.

Datos de eficacia clínica y seguridad

Se llevaron a cabo cuatro estudios multicéntricos, abiertos, no controlados para evaluar la seguridad y eficacia de NovoEight® en la prevención y tratamiento de sangrados, y durante cirugía en pacientes con hemofilia A severa (Actividad Factor VIII ≤ 1 %). Tres de estos estudios se realizaron en pacientes tratados previamente y el cuarto en pacientes no tratados previamente. Los estudios incluyeron 298 pacientes expuestos; 175 adolescentes o adultos sin inhibidores con edades desde los 12 años (\square 150 días de exposición), 63 pacientes pediátricos tratados previamente sin inhibidores menores de 12 años (\square 50 días de exposición) y 60 pacientes no tratados previamente menores de 6 años de edad. Continuaron en el estudio de extensión de seguridad 188 de los 238 pacientes tratados previamente. El tratamiento con NovoEight® mostró ser seguro y tener el efecto hemostático y preventivo deseado. De los 3293 sangrados reportados en 298 pacientes, 2902 de ellos (88,1%) se resolvieron con 1-2 infusiones de NovoEight®.

Tabla 2: Consumo de NovoEight® y tasas de éxito hemostático en pacientes no tratados previamente (PUP) y en pacientes previamente tratados (PTP)

	Niños pequeños (0 - <6 años) PUP	Niños pequeños (0 - < 6 años) PTP	Niños mayores (6 - < 12 años) PTP	Adolescentes (12 - < 18 años) PTP	Adultos (\geq 18 años) PTP	Total
Número de pacientes	60	31	32	24	151	298

Dosis empleada como Prevención por paciente (UI/kg PC) Valor medio (DE) Mín.; Máx.	45,2 (14,4) 4,5; 363,8	41,5 (8,1) 3,4; 196,3	38,4 (9,4) 3,2; 62,5	28,5 (9,3) 17,4; 73,9	28,5 (8,3) 12,0; 97,4	32,8 (10,9) 3,2; 363,8
Dosis utilizada para el tratamiento del sangrado (UI/kg PC) Valor medio (DE) Mín.; Máx.	43,6 (15,2) 11,9; 118,9	44,0 (12,6) 21,4; 193,8	40,4 (10,5) 24,0; 71,4	29,3 (10,3) 12,4; 76,8	35,0 (12,3) 6,4; 104,0	37,5 (13,4) 6,4; 193,8
Tasa de éxito ^a %	87,0%	92,2%	88,4%	85,1%	89,6%	88,9%

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

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

Se han recopilado datos de la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI) en pacientes con hemofilia A que han desarrollado inhibidores del factor VIII. Durante los estudios clínicos en PUP, se trataron a 21 pacientes con ITI y 18 (86%) pacientes completaron la ITI con un resultado negativo para la prueba de detección de inhibidores.

Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos (PK) con NovoEight® se llevaron a cabo tras la administración i.v de 50 IU/kg de NovoEight® en pacientes con hemofilia A severa tratados previamente (FVIII ≤ 1%). El análisis de las muestras plasmáticas se llevó a cabo usando tanto el ensayo de coagulación en una etapa, como el ensayo cromogénico.

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

Los parámetros farmacocinéticos de las administraciones de dosis únicas de NovoEight® se listan en la Tabla 3 para el Ensayo de coagulación de una sola fase y en la Tabla 4 para el Ensayo cromogénico.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de NovoEight® (50 UI/kg) por edad - ensayo de coagulación de una fase - Valor medio (DE)

Parámetro	0 - < 6 años	6 - < 12 años	≥ 12 años
	n = 14	n = 14	n = 33
Recupero (UI/dl)(UI/Kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((UI*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
Cl ((mL/h/Kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t _{1/2} (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
Vss (mL/Kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C _{máx} (UI/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Tiempo medio de residencia (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Abreviaturas: AUC = área bajo el perfil de tiempo de la actividad del factor VIII; CL = aclaramiento; t_{1/2} = tiempo de vida media; Vss = volumen de distribución estacionario; C_{max} = actividad máxima del factor VIII

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de NovoEight® (50 UI/kg) por edad- ensayo cromogénico- Valor medio (DE)

Parámetro	0 - < 6 años	6 - < 12 años	≥ 12 años
	n = 14	n = 14	n = 33
Recupero (UI/dl)(UI/Kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((UI*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
Cl ((mL/h/Kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)

t _{1/2} (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V _{ss} (mL/Kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{máx} (UI/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Tiempo medio de residencia(h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Abreviaturas: AUC = área bajo el perfil de tiempo de la actividad del factor VIII; CL = aclaramiento; t_{1/2} = tiempo de vida media; V_{ss} = volumen de distribución estacionario; C_{max} = actividad máxima del factor VIII.

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

Se realizó un estudio de parámetros farmacocinéticos de dosis única (50 UI/kg) en 35 pacientes con hemofilia (≥18 años) en diferentes categorías de Índice de Masa Corporal (IMC). La exposición máxima (C_{max}) y la exposición total (AUC) se incrementaron al aumentarse el IMC lo que indica que puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con bajo peso (IMC <18,5 kg/m²) y en pacientes con obesidad (IMC ≥30 kg/m²), ver sección "Posología y modo de administración".

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de NovoEight® (50 UI/kg) por IMC^a – Ensayo de coagulación de una fase - Valor medio (DE)

Parámetro PK	Bajo peso N=5	Normopeso N=7	Sobrepeso N=8	Obesidad de clase I N=7	Obesidad de clase II/III N=7
Recuperación incremental (UI/dl)/(UI/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
AUC ((UI*h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
t _{1/2} (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V _{ss} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C _{max} (UI/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Tiempo medio de residencia	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

(h)					
-----	--	--	--	--	--

^a Categorías de IMC: Bajo peso: IMC <18,5 kg/m², Normopeso: IMC 18,5-24,9 kg/m², Sobrepeso: IMC 25- 29,9 kg/m², Obesidad de clase I: IMC 30-34,9 kg/m², Obesidad de clase II/III: IMC ≥35 kg/m².

^bBasados en solo 6 pacientes

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de NovoEight® (50 UI/kg) por IMC^a – Ensayo cromogénico - Valor medio (DE)

Parámetro PK	Bajo peso N=5	Normopeso N=7	Sobrepeso N=9	Obesidad de clase I N=7	Obesidad de clase II/III N=7
Recuperación incremental (UI/dl)/(UI/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((UI*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
t _{1/2} (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V _{ss} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C _{max} (UI/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Tiempo medio de residencia	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a Categorías de IMC: Bajo peso: IMC <18,5 kg/m², Normopeso: IMC 18,5-24,9 kg/m², Sobrepeso: IMC 25- 29,9 kg/m², Obesidad de clase I: IMC 30-34,9 kg/m², Obesidad de clase II/III: IMC ≥35 kg/m².

Datos preclínicos de seguridad

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

CONTRAINDICACIONES

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

Reacción alérgica conocida a proteínas de hámster.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con NovoEight®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, lo cual puede generar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe advertir a los pacientes de discontinuar el uso del medicamento inmediatamente y contactar a su médico. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria localizada o generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

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

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por mL de plasma utilizando la prueba modificada. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la severidad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII; este riesgo es máximo dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, a saber: un título bajo presenta un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

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

Efectos cardiovasculares

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

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

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

Población pediátrica

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

Consideraciones relacionadas con excipientes

Este medicamento contiene 30,5 mg de sodio por vial reconstituido, equivalente a 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas:

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y punzadas en el punto de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria localizada o generalizada, cefalea, , hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y, en algunos casos, puede progresar hasta una anafilaxia grave (incluido shock).

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 7: Frecuencia de reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos

Órganos y sistemas	Frecuencia^a en PTP	Frecuencia^a en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes ^b	Muy frecuentes ^b	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos en el sistema nervioso central	Poco frecuentes		Cefalea, mareos, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfoedema, hiperemia
		Frecuentes	Rubefacción, tromboflebitis superficial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Frecuentes	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis papular, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuentes	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.		Frecuentes	Tos
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes		Reacciones en el sitio de inyección ^c
		Frecuentes	Fiebre, eritema en el lugar de entrada del catéter.
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Enzimas hepáticas elevadas ^d
		Frecuentes	Anticuerpos anti-factor VIII positivos
	Poco frecuentes		Incremento del ritmo cardíaco
Trastornos Gastrointestinales		Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes		Administración de una dosis incorrecta

Heridas, envenenamiento y complicaciones		Frecuentes	Reacción asociada a una perfusión
	Poco frecuente		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuentes	Trombosis en el dispositivo

^a Calculado en base al número total de pacientes distintos en todos los estudios clínicos (301), de los cuales 242 fueron pacientes previamente tratados (PTPs) y 60 fueron pacientes no tratados previamente (PUPs).

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

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

^d Enzimas hepáticas elevadas incluyen alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa y bilirrubina.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Población pediátrica

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

En el estudio con pacientes no tratados previamente, de entre 0 y 6 años de edad, se notificaron un total de 46 reacciones adversas en 33 de 60 pacientes expuestos a NovoEight®. La reacción adversa que se informó con mayor frecuencia fue la inhibición del Factor VIII, ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92,3% del total y en el 93,8% de los que desarrollaron inhibidores confirmados con título elevado. Ningún otro factor se asoció de manera significativa con el desarrollo de inhibidores.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Opcionalmente, otros centros de intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

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

PRESENTACIÓN

Cada envase de NovoEight® 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI y 3000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable contiene:

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

Puede que no todas las presentaciones se encuentren comercializadas

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar en heladera (2°C – 8°C).

No congelar.

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

La fecha de vencimiento está indicada en las etiquetas y en el estuche después de "Vence".

Durante la vida útil, el producto puede ser almacenado a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por un solo período no superior a 9 meses o
- por encima de la temperatura ambiente (de 30°C a 40°C) por un solo período no superior a 3 meses.

Una vez que el producto ha sido retirado de la heladera, no se debe volver a refrigerar.

Por favor, registre la fecha de inicio del almacenamiento y la temperatura de almacenamiento en el estuche del producto.

Después de la reconstitución:

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso por:

- 24 horas almacenado entre 2°C y 8°C .
- 4 horas almacenado a 30°C , para el producto que se haya conservado durante un único período no superior a 9 meses a temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$).
- 4 horas almacenado a hasta 40°C , para el producto que se haya conservado durante un único período no superior a 3 meses por encima de la temperatura ambiente (de 30°C a 40°C).

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debería ser usado inmediatamente después de la reconstitución. Si el producto reconstituido no es utilizado inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes de utilizarlo son responsabilidad del usuario y no deberían superar las arriba descritas, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Cualquier producto reconstituido almacenado a temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) o hasta 40°C que no se haya usado después de 4 horas debe ser desechado.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.888.

Disposición N°....

Importado por:

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

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

Elaborado por:

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

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

©2020

Novo Nordisk A/S



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.03 20:26:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.03 20:26:27 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NovoEight® Factor VIII recombinante humano (Turoctocog alfa)

250 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 500 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 1000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 1500 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 2000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable 3000 UI polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA DANESA

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

Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo otra vez.

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

Contenido del prospecto

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

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

NovoEight® contiene el principio activo turoctocog alfa, factor VIII recombinante humano. El factor VIII es una proteína que se encuentra naturalmente en la sangre y ayuda a que ésta coagule.

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

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

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

No use NovoEight®:

- Si es alérgico al principio activo o alguno de los otros ingredientes de este medicamento (listados en la sección 6).
- Si es alérgico a proteínas de hámster.



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

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de utilizar NovoEight®.

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

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

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

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

Otros medicamentos y NovoEight®

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

Embarazo y lactancia

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

Manejo y uso de máquinas

NovoEight® no tiene influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

NovoEight® contiene sodio

Este medicamento contiene 30,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial reconstituido. Esto equivale al 1,5%% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Hable con su médico si usted tiene una dieta restringida en sodio.

3. ¿Cómo usar NovoEight®?



Su tratamiento con NovoEight® debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

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

Prevención de sangrados

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

Tratamiento del sangrado

La dosis de NovoEight® dependerá de su peso corporal y los niveles a alcanzar de factor VIII. La cantidad de NovoEight® necesaria dependerá de la gravedad y la localización del sangrado.

Uso en niños y adolescentes

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

Cómo se administra NovoEight®

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

Si usa más NovoEight® del que debería

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

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Opcionalmente, otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó usar NovoEight®

Usted debe contactar a su médico si se ha saltado una dosis y no sabe cómo compensarla.

Si usted deja de usar NovoEight®

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

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

4. Posibles efectos adversos

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Sensación de cansancio
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Ritmo cardíaco elevado
- Presión sanguínea elevada
- Erupciones
- Fiebre
- Rigidez muscular



- Dolor en músculos
- Dolor en piernas y brazos
- Hinchazón de piernas y pies
- Enfermedad de las articulaciones
- Sensación de calor
- Moretones
- Infarto de miocardio

Efectos adversos en niños y adolescentes

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de NovoEight®

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

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

Conservar en heladera (2°C – 8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en el estuche externo para protegerlo de la luz.

Antes de reconstituir, el polvo de NovoEight® puede almacenarse a:

- temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por un solo período que no exceda los 9 meses o
- por encima de la temperatura ambiente (de 30°C a 40°C) por un solo período no superior a 3 meses.

Una vez que el producto ha sido retirado de la heladera, no se debe volver a refrigerar.

Por favor, registre la fecha de inicio del almacenamiento y la temperatura de almacenamiento en el estuche del producto.

Una vez que se haya reconstituido, NovoEight® debe usarse inmediatamente. Si usted no puede usar la solución reconstituida de NovoEight® inmediatamente, debe ser utilizada dentro de las:

- 24 horas almacenado entre 2°C y 8°C
- 4 horas almacenado a hasta 30°C , para el producto que se haya conservado durante un único período no superior a 9 meses a temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$).
- 4 horas almacenado a hasta 40°C , para el producto que se haya conservado durante un único período no superior a 3 meses por encima de la temperatura ambiente (de 30°C a 40°C).



Almacene el producto reconstituido en el vial. Si el medicamento no se usa inmediatamente, puede perder su esterilidad y puede causar una infección. No almacene la solución sin el consejo de su médico.

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

¿Qué contiene NovoEight®?

- El principio activo es turoctocog alfa (factor VIII recombinante humano (ADNr)). Cada vial de NovoEight® contiene 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de turoctocog alfa.
- Los otros ingredientes son L-histidina, sacarosa, polisorbato 80, cloruro de sodio, L-metionina, cloruro de calcio dihidratado, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.
- Los ingredientes en el solvente son cloruro de sodio y agua para inyectables.

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

Aspecto de NovoEight® y contenido del envase

NovoEight® es un polvo y solvente para solución inyectable.

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

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.888 Disposición N°....**

Importado por:

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



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

Elaborado por:

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

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

©2020

Novo Nordisk A/S

Instrucciones sobre cómo usar NovoEight®

LEA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE USAR NOVOEIGHT®

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El equipo es de un solo uso.

Contenido:

El envase contiene:

- 1 vial con NovoEight® polvo liofilizado

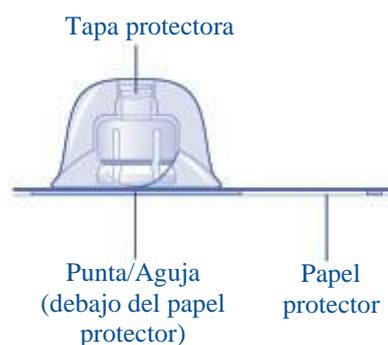
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa prellenada con solvente
- 1 varilla del émbolo (colocado bajo la jeringa)

Aspecto general

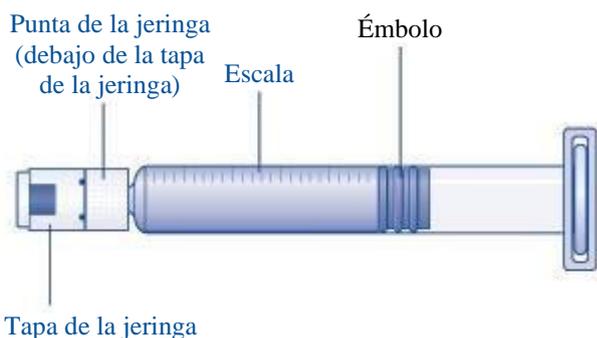
Vial con NovoEight® polvo liofilizado



Adaptador de vial



Jeringa prellenada con solvente

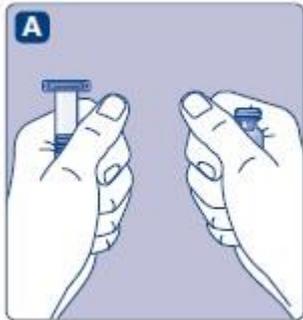


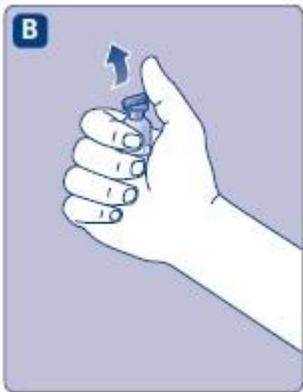
Varilla del émbolo

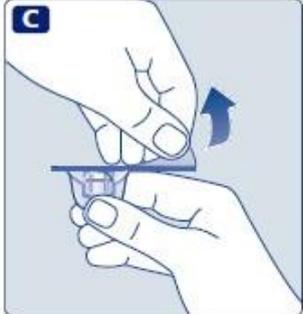
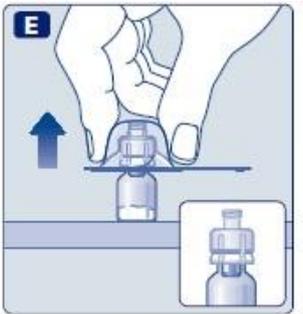
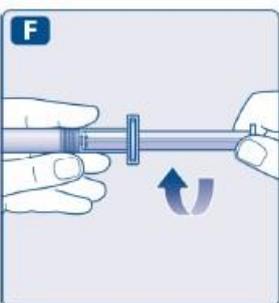


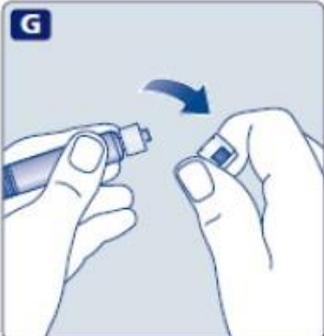
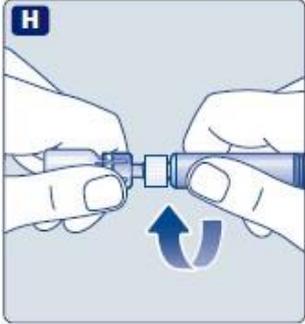
1. Prepare el vial y la jeringa

- **Tome la cantidad de envases de NovoEight® que necesite.**
- **Verifique la fecha de vencimiento.**
- **Verifique el nombre, la concentración y color del envase**, para asegurarse de que contenga el producto correcto.

<ul style="list-style-type: none"> • Lave sus manos y séquelas apropiadamente con una toalla limpia o aire seco. • Retire del estuche el vial, el adaptador del vial y la jeringa prellenada . Deje el émbolo sin tocar dentro del estuche. • Lleve el vial y la jeringa prellenada a temperatura ambiente. Usted puede hacer esto tomándolos entre sus manos hasta que la temperatura se sienta igual a la de sus manos. 	
---	--

<ul style="list-style-type: none"> • No utilice ningún otro modo para calentar el vial y la jeringa prellenada. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire la tapa de plástico del vial. Si la tapa de plástico está suelta o falta, no use el vial. • Limpie el tapón de goma con una toallita con alcohol estéril y permita que se seque al aire por unos minutos antes de su uso para asegurar que esté libre de gérmenes. • No toque el tapón de goma con sus dedos ya que puede transferir gérmenes. 	

<p>2. Ajuste del adaptador del vial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire el papel protector del adaptador del vial. <p>Si el papel protector no se encuentra completamente sellado o está roto, no use el adaptador del vial.</p> <p>No saque el adaptador del vial fuera de su tapa protectora con sus dedos. Si toca la aguja del adaptador del vial, puede transferir gérmenes de sus dedos.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque el vial en una superficie dura y plana. • Voltee la tapa protectora e inserte el adaptador del vial en el vial. <p>Una vez ajustado, no retire del vial el adaptador de vial.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Presione ligeramente la tapa protectora con sus dedos índice y pulgar como se muestra en la figura. <p>Retire la tapa protectora del adaptador del vial.</p> <p>No retire el adaptador del vial cuando se retire la tapa protectora.</p>	
<p>3. Ajuste la varilla del émbolo y la jeringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete la varilla del émbolo por el extremo superior y sáquelo del estuche. No toque los lados ni la rosca de la varilla del émbolo. Si toca los lados o la rosca, pueden transferirse gérmenes de sus dedos. • Inmediatamente conecte la varilla del émbolo a la jeringa girándola en el sentido de las agujas del reloj dentro del émbolo de la jeringa prellenada hasta que se sienta resistencia. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Retire la tapa de la jeringa prellenada doblándola hacia abajo hasta que la perforación se rompa. • No toque la punta de la jeringa debajo de la tapa retirada. Si toca la punta de la jeringa, pueden transferirse gérmenes de sus dedos. <p>Si la tapa de la jeringa está suelta o falta, no use la jeringa prellenada.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Enrosque la jeringa prellenada de manera segura en el adaptador del vial hasta que se sienta una resistencia. 	
<p>4. Reconstituya el polvo con el solvente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete la jeringa prellenada ligeramente inclinada con la punta del vial apuntando hacia abajo. • Presione la varilla del émbolo para inyectar todo el solvente en el vial. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga el émbolo presionado y gire suavemente el vial hasta que el polvo se disuelva completamente. • No agite el vial debido a que esto producirá espuma. • Verifique la solución reconstituida. Esta debe ser transparente a ligeramente opalescente (ligeramente turbia). Si usted nota partículas visibles o decoloración, no lo use. Use un nuevo envase en su lugar. 	
<p>Se recomienda usar NovoEight® inmediatamente después de ser reconstituido. Esto se debe a que si se deja sin utilizar, el medicamento podría dejar de ser estéril y podría causar infecciones.</p> <p>Si usted no puede usar la solución reconstituida de NovoEight® inmediatamente, debe ser utilizada dentro de las 4 horas mientras sea conservada a temperatura ambiente o hasta 40°C y dentro de las 24 horas mientras sea conservada entre 2°C y 8°C. Conserve el producto reconstituido en el vial.</p> <p>No congele la solución reconstituida de NovoEight® ni la guarde en jeringas.</p> <p>No conserve la solución reconstituida sin consultar con su médico.</p> <p>Mantenga la solución reconstituida de NovoEight® protegida de la luz directa.</p> <p> Si su dosis requiere más de un vial, repita las etapas A a J con viales, adaptadores de viales y jeringas prellenadas adicionales hasta que alcance la dosis que requiera.</p>	

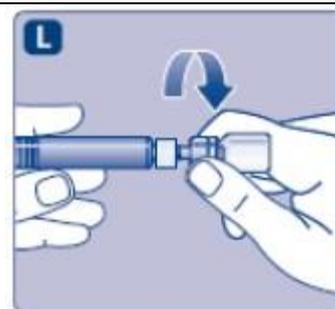
- **Mantenga la varilla del émbolo presionada completamente.**
- **Gire la jeringa** con el vial boca abajo.
- **Deje de presionar la varilla del émbolo y permita que se mueva hacia atrás** por sí mismo mientras la jeringa se llena con solución reconstituida.
- **Tire ligeramente de la varilla del émbolo** para permitir que toda la solución reconstituida se llene en la jeringa.
- **En caso de necesitar solamente una parte del vial, utilice la escala de la jeringa para ver cuánta solución reconstituida debe tomar, de acuerdo a lo instruido por su médico o enfermero.**

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

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



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



5. Inyecte la solución reconstituida

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

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

Inyección de NovoEight® a través de conectores sin aguja para catéteres intravenosos (IV)

Precaución: la jeringa prellenada es de vidrio y está diseñada para ser compatible con conectores luer-lock estándar. Algunos conectores sin aguja con una punta interna son incompatibles con la jeringa prellenada. Esta incompatibilidad puede impedir la administración del medicamento y/o generar un daño en el conector sin aguja.

Inyección de la solución a través de un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) como un catéter venoso central o un catéter subcutáneo:

- Use una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Siga las instrucciones para el uso adecuado de su conector y DAVC con el asesoramiento de su médico o enfermero.
- La inyección en un DAVC puede requerir utilizar una jeringa de plástico estéril de 10 ml para extraer la solución reconstituida. Esto debe realizarse justo después del paso J.
- Si la línea DAVC necesita ser enjuagada antes o después de la inyección de NovoEight®, use solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml.

Descarte

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

No tire los desechos como residuos domésticos ordinarios.



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



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.03 20:27:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.03 20:28:00 -03:00