



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

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

5381

DISPOSICIÓN N°

BUENOS AIRES, 11 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012505-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOVOSEVEN RT / FACTOR VIIA HUMANO RECOMBINANTE EPTACOG ALFA (ACTIVADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, 1 mg; 2 mg; 5 mg; 8 mg, aprobada por Certificado N° 48.580.

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

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



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

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

DISPOSICIÓN N° 5381

Que a fojas 190 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOVOSEVEN RT / FACTOR VIIA HUMANO RECOMBINANTE EPTACOG ALFA (ACTIVADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, 1 mg; 2 mg; 5 mg; 8 mg, aprobada por Certificado N° 48.580 y Disposición N° 1694/00, propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 100 a 147.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1694/00 los prospectos autorizados por las fojas 100 a 115, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

RAY
W

A



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

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

DISPOSICIÓN N° 53811

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.580 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

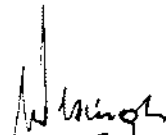
RPA
CR

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012505-12-6

DISPOSICIÓN N°

nc

53811


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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5381** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.580 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NOVOSEVEN RT / FACTOR VIIA HUMANO RECOMBINANTE EPTACOG ALFA (ACTIVADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, 1 mg; 2 mg; 5 mg; 8 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1694/00.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0316/11.-	Prospectos de fs. 100 a 147, corresponde desglosar de fs. 100 a 115.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

LA
JW
9



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

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

Autorización Nº 48.580 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....
11 1 SEP 2012

RA
CV

Expediente Nº 1-0047-0000-012505-12-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

5387

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

5387



ORIGINAL

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

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

Polvo Liofilizado y Disolvente para solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

Composición cuali-cuantitativa:

NovoSeven® RT 1 mg:

NovoSeven RT 1 mg es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 1 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 50 KUI/vial) + 1,1 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales).

Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología del ADN recombinante.

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

Excipientes:

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

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

NovoSeven® RT 2 mg:

NovoSeven RT 2 mg es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 2 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 100 KUI/vial) + 2,1 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales)

Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología de ADN recombinante.

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


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

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

5387



ORIGINAL

Excipientes:

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

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

NovoSeven[®] RT 5 mg:

NovoSeven RT 5 mg es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 5 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 250 KUI/vial) + 5,2 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales)

Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología de ADN recombinante.

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

Excipientes:

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

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

NovoSeven[®] RT 8 mg:

NovoSeven RT 8 mg es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 8 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 400 KUI/vial) + 8.1 ml de Histidina como disolvente. 1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales)

Eptacog alfa (activado) es la denominación común internacional (DCI) del Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología de ADN recombinante.

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

Excipientes:

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

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

Carlos A. Otheguy
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

LUIS A. CHIARELLI
NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
Director Técnico

5381



ORIGINAL

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

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

Indicaciones:

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

- Pacientes con hemofilia congénita con inhibidores contra los factores de coagulación VIII o IX >5 Unidades Bethesda (UB).
- En pacientes con hemofilia congénita, en quienes se espera tener una gran respuesta anamnésica a la administración de factores VIII o IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII.
- En pacientes con Trombastenia de Glanzmann con anticuerpos hacia la GP IIb-IIIa y/o HLA, y con antecedentes de transfusiones de plaquetas refractarias pasadas o presentes.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas:

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

NovoSeven® RT en dosis farmacológicas activa al 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. De acuerdo a lo anterior, el efecto farmacodinámico del FVIIa provoca un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina.

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

Propiedades farmacocinéticas

Individuos sanos

Usando el ensayo de coagulación de FVII, la farmacocinética de NovoSeven® RT fue investigada en 35 pacientes caucásicos y japoneses sanos, en un estudio de escalonamiento de dosis. Los sujetos fueron estratificados de acuerdo al

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

Carlos A. Otheguy
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

5387



ORIGINAL

sexo y al grupo étnico y dosificados con 40, 80 y 160 µg de NovoSeven® RT por kg de peso corporal y/o placebo (3 dosis cada uno). Los perfiles farmacocinéticos indicaron proporcionalidad de dosis. La farmacocinética fue similar comparando sexo y grupos étnicos. El volumen de distribución promedio en el estado estacionario fue de 130 – 165 ml/kg, el rango de los valores promedio de clearance fue de 33,3 a 37,2 ml/kg/x h y el rango promedio de vida media terminal fue de 3,9 a 6,0 hs.

Hemofilia A/ B con inhibidores

Usando el ensayo de FVIIa, se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de NovoSeven® RT en 12 pacientes pediátricos (2 -12 años) y 5 pacientes adultos en estado no hemorrágico. La proporcionalidad de dosis fue establecida en niños a las dosis investigadas de 90 y 180 µg/kg de peso corporal, las cuales están en concordancia con las previamente encontradas a dosis más bajas (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa). El clearance promedio fue aproximadamente 50% mayor en pacientes pediátricos en relación a pacientes adultos (78 vs 53 ml/kg x h.), mientras que la vida media fue determinada en 2,3 hs. en los dos grupos. El volumen de distribución promedio en estado estacionario fue 196 ml/kg en pacientes pediátricos versus 159 ml/kg en adultos. El clearance aparece relacionado con la edad, por lo tanto en pacientes más jóvenes el clearance puede verse incrementado a más de 50%.

Deficiencia de Factor VII

La farmacocinética de dosis únicas de rFVIIa de 15 y 30 µg por kg de peso corporal, no mostró diferencias entre las dos dosis en relación a parámetro dosis-independiente: Clearance corporal total (70,8-79,1 ml/h x kg), volumen de distribución en estado estacionario (280-290 ml/kg), tiempo medio de permanencia (3,75-3,80 h), y vida media (2,82-3,11 h). La recuperación media *in vivo* en plasma fue aproximadamente del 20%.

Trombastenia de Glanzmann

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

Datos Pre-clínicos de seguridad

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

Estudios Clínicos

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

La eficacia y seguridad de un régimen secundario de profilaxis de FVIIa fue demostrado en un estudio clínico individual, doble ciego (estudio F7HAEM – 1505) El estudio enroló pacientes con una historia de sangrados frecuentes (> 4 episodios por mes). Los sujetos fueron seguidos durante un período inicial de 3 meses para establecer la frecuencia de sangrado, y fueron tratados con factor VIIa diariamente por otro período de 3 meses. El tratamiento con factor VIIa con una dosis diaria de 90µg/ kg de peso corporal resultó en una reducción de la frecuencia de sangrado del 45 %. La frecuencia media de sangrado descendió de 5,4 episodios al mes en el período de observación inicial a 2,8 episodios

Carlos A. Otheguy
Apoderado

Dr. ALDO A. CHIARI
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
Director Técnico

5387



ORIGINAL

por mes en el período de tratamiento ($p < 0,001$) En un período adicional de seguimiento de 3 meses sin tratamiento, la frecuencia media de sangrado (3,9 episodios al mes) fue 27 % menor ($p < 0,001$) que durante el período de observación inicial. La seguridad y eficacia del tratamiento profiláctico por períodos mayores a 3 meses no ha sido establecida.

Posología y administración

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

Dosificación

Hemofilia A / B con inhibidores o con alta respuesta anamnésica esperada

Dosis

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

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

Dosis en niños

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

Intervalo de dosis

Inicialmente, 2-3 horas hasta lograr la hemostasia.

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

Episodios de sangrados leves a moderados (incluyendo tratamiento ambulatorio)

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

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

MA
WZ

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

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

Carlos A. Oñeguy
Apoderado

Dr. ALDO A. CRISTOFARI
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
Director Técnico

5387



ORIGINAL

dosis siguientes varían de acuerdo al tipo y severidad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debería ser inicialmente cada 2 horas hasta observar mejoría clínica. Si se indica continuar con el tratamiento, el intervalo de dosis puede incrementarse a 3 horas por 1-2 días. De aquí en más, el intervalo de dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas por el período de tiempo que se juzgue indicado.

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

Procedimiento invasivo /Cirugía

Una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal debe ser administrada inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse luego de 2 horas y cada 2-3 horas por un período de 24-48 horas dependiendo de la intervención realizada y el estado clínico del paciente. En cirugía mayor, la dosis debería ser continuada con un intervalo de 2-4 horas por 6-7 días. El intervalo de dosis puede ser incrementado a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta 2-3 semanas hasta la cicatrización.

Profilaxis

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

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosis

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

Luego de la dosis inicial de NovoSeven[®] RT, dosis adicionales pueden ser administradas si son requeridas. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará de acuerdo a la severidad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la cirugía que esté siendo realizada. El intervalo de dosis inicial debería ser de 2-3 horas. Una vez que la hemostasia ha sido alcanzada, el intervalo de dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas por el tiempo en que el tratamiento se juzgue indicado.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de dosis:

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

Trombastenia de Glanzmann

Carlos A. Otheguy
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Página 6 de 16

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

RA
W



ORIGINAL

Dosis, rango de dosis e intervalo de dosis:

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

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

Método de Administración

Reconstituir la preparación como se describe en Instrucciones de Uso de NovoSeven® RT y administrar lentamente como un bolo de inyección intravenosa en 2-5 minutos.

Monitoreo del tratamiento – test de laboratorio

No hay requerimiento de monitoreo de la terapia con NovoSeven® RT. Las condiciones de severidad del sangrado y la respuesta clínica a la administración de NovoSeven® RT 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

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

Precauciones y Advertencias

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

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

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

Carlos A. Otheguy
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

RA
W

**ORIGINAL**

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

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

En caso de sangrado severo el producto debería ser administrado en hospitales preferentemente especializados en el tratamiento de pacientes con hemofilia e inhibidores contra los factores VIII o IX, o si esto no es posible, en colaboración directa con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Es obligatoria la atención en el hospital si no se puede controlar la hemorragia. Los pacientes o quienes los cuidan deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de NovoSeven® RT.

Los pacientes con deficiencia de factor VII deberían ser monitoreados con el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. En caso de falla en la actividad del factor VII para alcanzar los niveles deseados, o si el sangrado no es controlado luego del tratamiento con las dosis recomendadas, puede sospecharse la formación de anticuerpos y debería realizarse un análisis sobre anticuerpos. El riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT es desconocido.

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

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

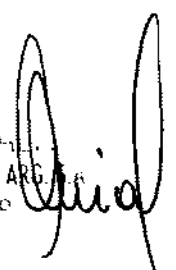
Embarazo y lactancia**Embarazo**

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de 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 postparto, *ver datos pre-clínicos de seguridad.*

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


Carlos A. Otheguy
Apoderado

Dr. ALDO A. CHIARI
NOVO NORDISK PHARMA ARG.
Director Técnico 

15387



ORIGINAL

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

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias

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

Interacciones con otros medicamentos

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

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

Reacciones adversas

Las frecuencias de reacciones adversas incluyendo tanto reacciones graves como no graves, se indican por sistema de órganos en la tabla siguiente:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Trastornos de coagulación intravascular diseminada (CID) y hallazgos de laboratorio como aumento del Dímero D y disminución de los niveles de AT. Ver Advertencias y precauciones especiales de uso. Coagulopatía
Trastornos del sistema inmune	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Hipersensibilidad. Ver Advertencias y precauciones especiales de uso.
No conocida	Reacciones anafilácticas.
Trastornos del sistema nervioso	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Dolor de cabeza
Trastornos vasculares	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Acontecimientos trombóticos arteriales: (infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis de la arteria renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal) Angina pectoris.

RA
CV

Carlos A. Oñeguy
Apoderado

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

**ORIGINAL**

No comunes (> 1/1000, < 1/100)	Acontecimientos tromboembólicos venosos: (trombosis venosa profunda, trombosis en el sitio de administración intravenosa, embolismo pulmonar, eventos tromboembólicos del hígado incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)
No conocida	Trombo intracardíaco
Trastornos gastrointestinales	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Náusea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
No comunes (> 1/1000, < 1/100)	Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso) Prurito y urticaria.
No conocida	Enrojecimiento, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
No comunes (> 1/1000, < 1/100)	Respuesta terapéutica reducida(*) Fiebre.
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Reacciones en el sitio de inyección, que incluye dolor.
Exploraciones complementarias	
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)	Aumento de la degradación de productos de fibrina Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

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

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

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

Pacientes con Hemofilia Adquirida

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 cere-

5387



000



ORIGINAL

bral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náuseas, fiebre, rash eritematoso y aumento de niveles de productos de la degradación de fibrina.

Formación de Anticuerpos Inhibitorios

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

La formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT 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® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deberían ser monitoreados para detectar anticuerpos contra el factor VII (ver Precauciones y Advertencias)

Eventos tromboembólicos

Cuando NovoSeven® RT 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® RT vs. 3,0 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de un pool de datos de ensayos clínicos controlados contra placebo que se realizaron para indicaciones fuera de las actualmente aprobadas para NovoSeven® RT en distintos estudios, cada uno con distintas características de pacientes y, consecuentemente, con distintos perfiles de riesgo.

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

Los eventos tromboembólicos pueden llevar a paro cardíaco.

Sobredosis

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

Se han notificado pocos casos de sobredosis en pacientes con hemofilia. La única complicación notificada relacionada con una sobredosis fue un aumento de la presión sanguínea leve y transitorio en un paciente de 16 años que recibió 24 mg de 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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® RT y a FVII se ha asociado a una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

Carlos A. Otheguy
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Página 11 de 16

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

5387



ORIGINAL

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.

Incompatibilidades

NovoSeven® RT no debe ser mezclado con soluciones de infusión o ser dado en suero.

Fecha de vencimiento

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

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

Precauciones especiales de conservación

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

Presentación

El estuche de NovoSeven® RT contiene:

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

Los viales cerrados están cerrados con un precinto de seguridad de polipropileno.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Disposición N°.....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48.580.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S


DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca


Carlos A. Otheguy

Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A. Página 12 de 16

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico 1



ORIGINAL

5387



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

La sigla RT corresponde a la formulación estable a temperatura ambiente, que se conserva por debajo de 25°C.

©2012 Novo Nordisk A/S

PA
CA

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

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

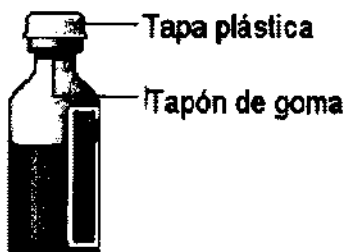
ORIGINAL

5387

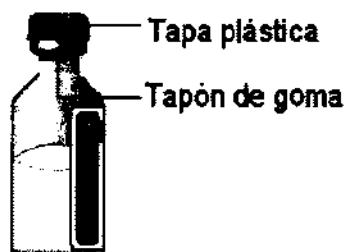


INSTRUCCIONES DE USO

Vial de disolvente



Vial de polvo



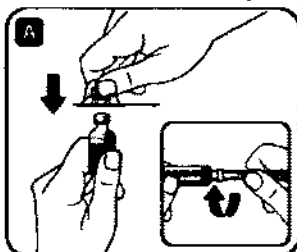
Preparación de la solución

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

A

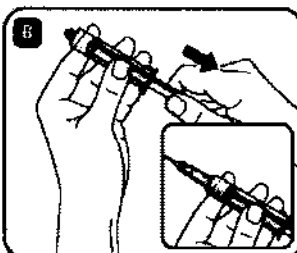
Retire el precinto de papel del adaptador del vial sin quitarlo del capuchón protector. Coloque el adaptador del vial en el vial de disolvente.

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



B

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



C

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

CA
CV

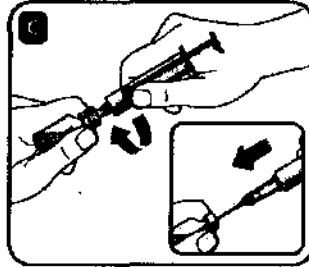
Carlos A. Otheguy
Apoderado
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

ORIGINAL

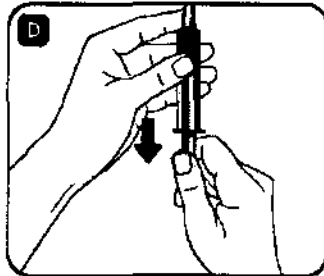


5387



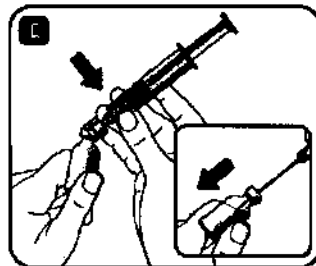
D

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



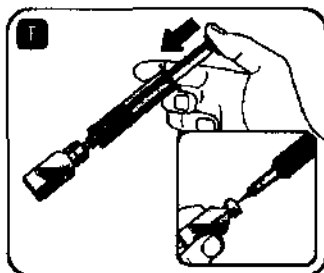
E

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



F

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



G

Gire suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial, ya que esto puede producir espuma.

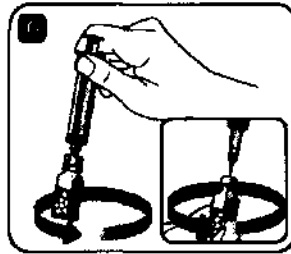
Compruebe visualmente la solución antes de su administración, por si hubiera partículas o signos de decoloración. Si esto es así, no la utilice. NovoSeven® RT reconstituido es una solución clara e incolora. Mantenga el adaptador del vial o la aguja de transferencia unido al vial.

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

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

RA
CV

ORIGINAL



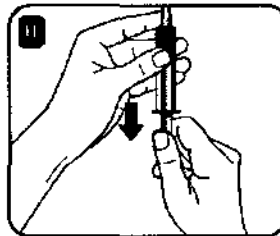
5387

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

Administración de la solución

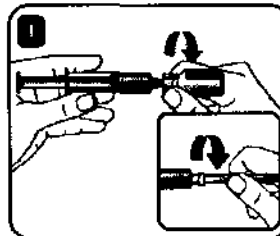
H

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



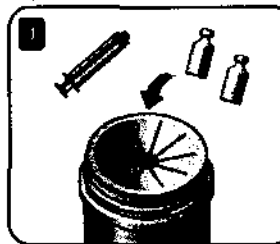
I

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




J

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



ATA
Ch


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


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