

novoeight®

Antihemophilic Factor (Recombinant)

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar NOVOEIGHT® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de NOVOEIGHT®.

NOVOEIGHT® (Antihemophilic Factor, Recombinant) polvo liofilizado para solución para uso intravenoso. Aprobación inicial en EE. UU.: 2013

INDICACIONES Y USO

Novoeight® es un factor antihemofílico (recombinant) indicado para usar en adultos y niños con hemofilia A para:

- El tratamiento y control a demanda de episodios de sangrado
- El manejo perioperatorio
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Novoeight® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para inyección intravenosa tras su reconstitución (2)

- Cada vial de Novoeight® contiene la cantidad de factor VIII recombinant indicada en la etiqueta en unidades internacionales (UI). (2)
- La dosis necesaria puede determinarse mediante la siguiente fórmula: Dosis necesaria (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) × 0.5 (UI/kg o UI/dl)
- La frecuencia de administración de Novoeight® se determina por el tipo de episodio de sangrado y la recomendación del médico tratante. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Novoeight® está disponible como polvo liofilizado en viales monodosis de 250, 500, 1000, 1500, 2000 y 3000 unidades internacionales. (3)

CONTRAINDICACIONES

No usar en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida anafilaxia, a Novoeight® o a sus componentes, incluidas las proteínas de hámster. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves y anafilaxia. Los pacientes pueden desarrollar una hipersensibilidad a las proteínas de hámster que están presentes en cantidades mínimas en el producto. Si se presentan síntomas, se debe suspender el uso de Novoeight® y administrar un tratamiento adecuado. (5.1)
- Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores). Si no se alcanzan los niveles de actividad del factor VIII esperados, o si no se logra controlar el sangrado con una dosis adecuada, se debe hacer un análisis para medir la concentración del inhibidor del factor VIII. (5.2, 5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia ($\geq 1\%$) fueron la presencia de inhibidores en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, reacciones en el lugar de la inyección y fiebre. (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Novo Nordisk Inc. llamando al 1-844-303-4448 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o bien visite www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Uso pediátrico:** La depuración (por kilo de peso corporal) es más alta en los niños. Puede necesitarse una dosis mayor o más frecuente. (8.4)
- **Obesidad:** El área bajo la curva (ABC) es mayor y la depuración es menor en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² que en los pacientes con un IMC < 30 kg/m². Ajuste la dosis según sea necesario. (8.6, 12.3)

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente.

07/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Preparación y reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos neutralizantes
- 5.3 Supervisión mediante análisis clínicos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Obesidad

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Novoeight®, Antihemophilic Factor (Recombinant), es un factor antihemofílico humano (factor VIII [FVIII]) de la coagulación humano) indicado para su uso en adultos y niños con hemofilia A para:

- El tratamiento y control a demanda de episodios de sangrado
- El manejo perioperatorio
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Novoeight® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para inyección intravenosa tras su reconstitución.

2.1 Dosis

- Las dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, del lugar y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente. Es necesario supervisar cuidadosamente el tratamiento de reposición en casos de cirugía mayor o episodios hemorrágicos potencialmente mortales.
- Cada vial de Novoeight® contiene la cantidad de factor VIII recombinante indicada en la etiqueta en unidades internacionales (UI). La actividad de una UI de factor VIII corresponde a la cantidad de factor VIII en un mililitro de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el dato empírico de que una UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad del factor VIII en plasma en dos UI/dl. Esta relación hace que en la fórmula para calcular la dosis que se muestra a continuación se deba multiplicar por 0.5.
- La dosis necesaria puede determinarse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% de lo normal)} \times 0.5$$

La dosis final calculada se expresa en UI

- La dosis y la frecuencia de administración de Novoeight® deben basarse en la respuesta clínica individual. Los pacientes pueden variar en cuanto a su farmacocinética y respuesta clínica. [Ver Farmacología clínica (12.3)].

Tratamiento y control a demanda de episodios hemorrágicos

En la tabla 1 se ofrece una guía de administración de Novoeight® para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. La dosis administrada debe procurar mantener un nivel de actividad del factor VIII en plasma igual o superior a los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dl) indicados en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis para tratamiento y control a demanda de episodios de sangrado

Tipo de episodios de sangrado	Nivel de factor VIII que se necesita (UI/dl o % de lo normal)	Frecuencia de las dosis (en horas)	Duración del tratamiento (en días)
Menor Hemartrosis incipiente, sangrado muscular u oral menor	20-40	12-24	Al menos 1 día hasta que se haya resuelto el sangrado
Moderado Sangrado muscular, sangrado dentro de la cavidad oral o traumatismo leve de cabeza	30-60	12-24	Hasta que se hayan resuelto el dolor y la discapacidad aguda (aproximadamente 3-4 días)
Mayor Hemorragia potencialmente mortal o que ponga en riesgo una extremidad, sangrado gastrointestinal, intracraneal, intrabdominal o intratorácico, fracturas	60-100	8-24	Hasta que se haya resuelto el sangrado (aproximadamente 7-10 días)

Manejo perioperatorio

En la tabla 2 se ofrece una guía de administración de Novoeight® durante una cirugía (manejo perioperatorio). Considere mantener un nivel de actividad del factor VIII en plasma igual o superior a los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dl) indicados en la tabla 2.

Tabla 2: Dosis para el control perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII que se necesita (UI/dl o % de lo normal)	Frecuencia de las dosis (en horas)	Duración del tratamiento (en días)
Menor Se incluyen las extracciones dentales	30-60	24	Al menos 1 día hasta la cicatrización
Mayor Cirugía intracraneal, intrabdominal, intratorácica o de reemplazo articular	80-100 (pre y posoperatorio)	8-24	Hasta lograr una cicatrización adecuada de la herida, luego continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl)

Profilaxis de rutina

En la tabla 3 se incluye una guía de administración de Novoeight® para la profilaxis de rutina.

Tabla 3: Dosis para la profilaxis de rutina

Población de pacientes	Dosis necesaria de factor VIII (UI/kg)	Frecuencia de las dosis
Adultos y adolescentes (≥ 12 años)	20-50	3 veces por semana
	20-40	Cada dos días
Niños (<12 años)	25-60	3 veces por semana
	25-50	Cada dos días

2.2 Preparación y reconstitución

- Siempre lávese las manos y compruebe que el lugar esté limpio antes de realizar los procedimientos.
- Emplee técnica aséptica durante los procedimientos de reconstitución.
- Si la dosis requiere más de un vial de Novoeight® por inyección, reconstituya cada vial según las instrucciones a continuación:

Contenido del envase de Novoeight®

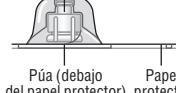
Vial con polvo NovoEight®

Tapa de plástico
Tapón de goma (debajo de la tapa de plástico)



Adaptador del vial

Tapa protectora
Púa (debajo del papel protector)
Papel protector



Jeringa precargada con diluyente

Punta de la jeringa (debajo de la tapa de la jeringa)
Escala



Vástago del émbolo

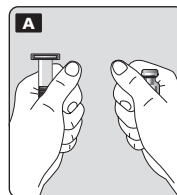
Rosca
Extremo ancho superior



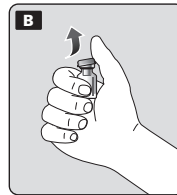
Tapa de la jeringa

Reconstitución

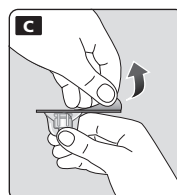
1. Permita que el vial de Novoeight® y la jeringa precargada de diluyente alcancen la temperatura ambiente.



2. Retire la tapa de plástico del vial de Novoeight®.

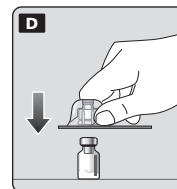


3. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita con alcohol estéril y deje que se seque durante algunos segundos antes del uso.

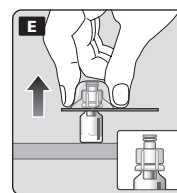


4. Retire el papel protector del adaptador del vial. **No retire el adaptador del vial de la tapa protectora.**

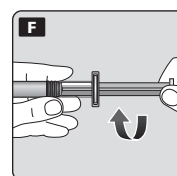
5. Coloque el vial en una superficie plana y firme. Sosteniendo la tapa protectora, coloque el adaptador del vial sobre el vial de Novoeight® y presione firmemente sobre la tapa protectora hasta que la púa del adaptador penetre en el tapón de goma.



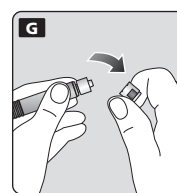
6. Retire cuidadosamente la tapa protectora del adaptador del vial.



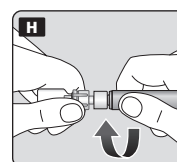
7. Sujete el vástago del émbolo como se muestra en el diagrama. Sostenga el vástago del émbolo por el extremo ancho superior y conéctelo a la jeringa. Gire el vástago del émbolo en sentido de las manecillas del reloj dentro del émbolo de goma en el interior de la jeringa precargada de diluyente hasta que sienta resistencia.



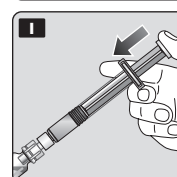
8. Desprenda la tapa de la jeringa precargada de diluyente quebrando la perforación en la tapa.



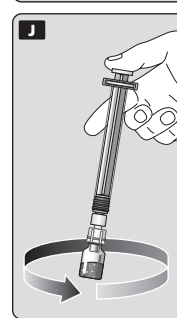
9. Conecte la jeringa precargada de diluyente al adaptador del vial girándola en sentido de las manecillas del reloj hasta que quede firme.



10. Empuje el vástago del émbolo para inyectar lentamente todo el diluyente dentro del vial.



11. Sin retirar la jeringa, revuelva suavemente (sin agitar) el vial de Novoeight® hasta que se haya disuelto todo el polvo.



12. Use la solución Novoeight® inmediatamente. De lo contrario, guarde la solución en el vial, con el adaptador y la jeringa conectados. Use Novoeight® en un plazo de 4 horas a partir de la reconstitución si se conserva a <86 °F (30 °C) o en un plazo de 2 horas si se conserva a entre 86 °F (30 °C) y 104 °F (40 °C).

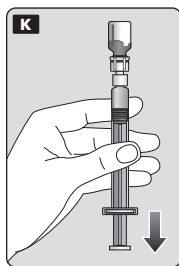
2.3 Administración

Solamente para inyección intravenosa.

- Revise la solución Novoeight® reconstituida para ver si presenta partículas o cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No la use si contiene partículas o ha cambiado de color.

- No administre Novoeight® con el mismo tubo o recipiente con que administró otros productos medicinales.

1. Invierta el vial de Novoeight® y extraiga lentamente la solución con la jeringa.



2. Desconecte la jeringa del adaptador del vial girándola en sentido contrario al de las manecillas del reloj.
3. Conecte la jeringa al extremo tipo Luer de un equipo de agujas de infusión.
4. Inyecte la solución Novoeight® reconstituida lentamente por vía intravenosa en un lapso de 2 a 5 minutos.
5. Después de la inyección, deseche debidamente la jeringa con el equipo de infusión, el vial con el adaptador del vial, toda porción restante de Novoeight® y otros residuos. Un pinchazo accidental con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos, incluidos los virus del SIDA (VIH) y de la hepatitis. Procure atención médica de inmediato en caso de lesión. Coloque las agujas en un recipiente para objetos punzocortantes después de un solo uso.

Precaución:

La jeringa precargada de diluyente es de vidrio y el diámetro interno de la punta es de 0.037 pulgadas, lo que es compatible con un conector Luer estándar.

Algunos conectores sin aguja para catéteres intravenosos son incompatibles con las jeringas de vidrio para diluyente (por ejemplo, ciertos conectores con una púa interna, como Clave®/MicroClave®, InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus Junior®, Bionector®), y si se usan pueden dañar el conector y afectar la administración. Para administrar Novoeight® con conectores sin aguja incompatibles, retire el producto reconstituido usando una jeringa estéril de plástico estándar de 10 ml con conector Luer.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Novoeight® está disponible como polvo liofilizado blanco en viales monodosis de 250, 500, 1000, 1500, 2000 y 3000 unidades internacionales por vial.

Tras la reconstitución con 4 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9 %, cada ml de solución reconstituida contiene aproximadamente 62.5, 125, 250, 375, 500 o 750 unidades internacionales de Novoeight®, respectivamente.

4 CONTRAINDICACIONES

Novoeight® está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida anafilaxia, a Novoeight® o a sus componentes (incluidas las proteínas de hámster en cantidades mínimas).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad con Novoeight®, incluso anafilaxia. Novoeight® contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster. Los pacientes tratados con este producto pueden desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamífero no humano. Los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad que puede derivar en anafilaxia incluyen angioedema, opresión de pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento adecuado si ocurre una reacción de tipo alérgico o anafiláctico.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Tras la administración de Novoeight® pueden formarse anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Los pacientes que no han recibido tratamiento previo tienen un mayor riesgo de que se formen inhibidores con todos los productos con factor VIII. Se ha informado la aparición de inhibidores luego de la administración de Novoeight® en pacientes que no habían recibido tratamiento previo. [Ver Reacciones adversas (6.1)]. Se debe supervisar a los pacientes para ver si desarrollan inhibidores mediante una observación clínica adecuada y análisis clínicos. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si no se logra controlar el sangrado con una dosis adecuada, se deben hacer análisis de detección de inhibidores de factor VIII.

5.3 Supervisión mediante análisis clínicos

- Se deben supervisar los niveles de actividad del factor VIII en plasma mediante el análisis de coagulación de una etapa o el análisis por el método de sustrato cromogénico para verificar que se hayan alcanzado y mantenido niveles adecuados de factor VIII, cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. [Ver Posología y administración (2.1)]
- Se deben hacer análisis de detección de inhibidores del factor VIII si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si no se logra controlar el sangrado con la dosis prevista de Novoeight®. Determine los niveles de inhibidor en unidades Bethesda.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia (≥ 1 %) en ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección y fiebre.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no representar las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico de Novoeight®, 301 pacientes varones (242 de ellos tratados previamente), expuestos a un producto que contenía factor VIII durante ≥ 150 días y 59 pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que padecían hemofilia A intensa (nivel de factor VIII ≤ 1 %) recibieron por lo menos una dosis de Novoeight® como parte de una profilaxis de rutina; tratamiento a demanda de episodios de sangrado; manejo perioperatorio de un procedimiento quirúrgico, dental u otro procedimiento invasivo mayor o menor; inducción de tolerancia inmunitaria; o evaluación farmacocinética de Novoeight®, con más de 140,000 días de exposición (lo que corresponde a 900 años-paciente). Durante el tratamiento de profilaxis los sujetos recibieron una mediana de 468 inyecciones de Novoeight® (intervalo 1 a 1317).

Tabla 4: Resumen de reacciones adversas con una frecuencia ≥ 1 % en 301 sujetos

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia N (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	3 (1.0 %)
	Reacciones en el lugar de la inyección	3 (1.0 %)

Inmunogenicidad

Los sujetos fueron monitorizados para ver si presentaban anticuerpos neutralizantes del factor VIII y anticuerpos anti-CHO (células ováricas de hámster chino) y proteína murina. Ningún paciente tratado previamente desarrolló anticuerpos neutralizantes del factor VIII confirmados. Un niño de 22 meses de edad tratado previamente obtuvo un resultado positivo de anticuerpos neutralizantes del factor VIII de 1.3 [UB] en el ensayo Bethesda tras una exposición de 15 días que no se confirmó al verificarse tras una exposición de 20 días. La recuperación *in vivo* fue normal en este niño y no se observaron hallazgos clínicos adversos. En la fase principal completada del ensayo clínico en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, 24 de 56 (42.9 %) pacientes presentaron inhibidores con una media de 14.1 días de exposición al momento de la primera prueba con resultado positivo para inhibidores; 15 (26.8 %) pacientes que no habían recibido tratamiento previo presentaron inhibidores de títulos altos (≥ 5 UB). Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 91.7 % de los inhibidores en general y en el 93.3 % de los inhibidores de títulos altos.

Ningún paciente desarrolló anticuerpos antimurinos *de novo*. Diecinueve sujetos obtuvieron resultados positivos de anticuerpos contra las proteínas de las células ováricas de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés). Dos de estos sujetos pasaron de tener resultados anti-CHO negativos a anti-CHO positivos y 6 sujetos pasaron de tener resultados anti-CHO positivos a anti-CHO negativos. Los 11 sujetos restantes obtuvieron resultados positivos a lo largo de todo el ensayo (n=6), negativos al inicio y al final del ensayo pero con muestras positivas interinas (n=2), o positivos al inicio y al final del ensayo pero con muestras negativas interinas (n=3). No se observaron hallazgos clínicos adversos en ninguno de estos sujetos.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de un anticuerpo (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, entre ellos el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento en que se obtuvieron las muestras, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, comparar la incidencia de anticuerpos contra

Novoeight® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas durante el período posterior a la comercialización fueron de naturaleza similar a las observadas durante los ensayos clínicos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Debido a que la hemofilia afecta principalmente a los varones, no existen estudios adecuados y bien controlados donde se utilice Novoeight® en mujeres embarazadas para así determinar si existe un riesgo asociado al medicamento. No se han realizado estudios de reproducción en animales con Novoeight®.

En la población estadounidense general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente comprobados es del 2-4 % y 15-20 %, respectivamente. No existe información confiable con respecto a las incidencias específicas en la población con hemofilia A.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información con respecto a la presencia de Novoeight® en la leche humana, su efecto en el lactante y su efecto en la producción de leche. Se deben tomar en consideración los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar Novoeight®, al igual que cualquier efecto adverso potencial en el lactante por parte de Novoeight® o por parte de la enfermedad materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

La semivida del factor VIII es más breve y la recuperación es menor en los niños que en los adultos. Debido a que la depuración (por kilo de peso corporal) ha demostrado ser mayor en la población pediátrica, puede ser necesario administrar dosis más altas o más frecuentes según el peso corporal. [Ver Farmacología clínica (12.3)]

Se han llevado a cabo estudios de seguridad y eficacia en 146 pacientes pediátricos <18 años de edad. Noventa (62 %) de estos sujetos (incluidos los 59 que no habían recibido tratamiento previo) tenían <6 años de edad, 32 (22 %) tenían entre 6 y <12 años de edad, y 24 (16 %) eran adolescentes (entre 12 y <18 años de edad). Mientras a los sujetos se les administraban profilaxis y tratamientos de rutina para episodios de sangrado, recibieron Novoeight® en las dosis que se describen en las tablas 1 y 3. Se trató un total de 1290 episodios de sangrado en 127 sujetos con Novoeight®. La intensidad de la mayoría (1162, 90 %) de los episodios de sangrado fue de leve a moderada. De estos 1290 episodios de sangrado, 1140 (88 %) tuvieron una respuesta a Novoeight® que se calificó como excelente o buena, y 17 (1 %) tuvieron una respuesta desconocida al tratamiento. Un total de 1100 (85 %) de los episodios de sangrado se resolvieron con una o dos inyecciones de Novoeight®. El tratamiento profiláctico de rutina ha demostrado reducir los episodios de sangrado articulares. [Ver Estudios clínicos (14)]

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Novoeight® no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad para poder determinar si su respuesta difiere de la respuesta de los pacientes más jóvenes.

8.6 Obesidad

En el ensayo de extensión, en seis pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², el ABC fue superior y la depuración fue menor que en los pacientes con un IMC <30 kg/m². No se dispone de suficientes datos para recomendar ajustes de dosis específicos para pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m². Debe ajustarse la dosis según sea necesario, y a discreción del médico prescriptor, para pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m². [Ver Farmacología clínica (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

Novoeight® está formulado como un polvo liofilizado estéril y apirógeno para inyección intravenosa tras la reconstitución con el diluyente (cloruro de sodio al 0.9 %). Novoeight® está disponible en viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 y 3000 unidades internacionales (UI) por vial. Cuando se reconstituye con el volumen adecuado de diluyente, el producto contiene los siguientes componentes por ml: 18 mg de cloruro de sodio, 1.5 mg de L-histidina, 3 mg de sacarosa, 0.1 mg de polisorbato 80, 0.055 mg de L-metionina y 0.25 mg de cloruro de calcio dihidratado. El producto no contiene conservantes. Cada vial de Novoeight® viene etiquetado con la actividad concreta del FVIII expresada en UI determinada mediante el ensayo de coagulación de una etapa, usando un material de referencia calibrado con un

estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los concentrados de FVIII. Una UI, definida según el estándar de la OMS para el FVIII humano, es aproximadamente equivalente al nivel de actividad del FVIII en 1 ml de plasma humano fresco combinado. La actividad específica de Novoeight® es de aproximadamente 8340 UI por miligramo de proteína.

El principio activo de Novoeight® es un análogo recombinante (r) del factor VIII (FVIII) de coagulación humana con una masa molecular de 166 kDa, calculada excluyendo las modificaciones postraslacionales. La molécula de FVIIIr de Novoeight® es una glucoproteína que contiene una cadena pesada y una cadena liviana, con 21 de los 908 aminoácidos del dominio B de FVIII endógeno conectados al extremo C de la cadena pesada. Una vez activado, el FVIIIa recombinante resultante tiene una estructura similar a la del FVIIIa endógeno.

Novoeight® se sintetiza mediante una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) genéticamente modificada que segrega FVIIIr en el medio de cultivo celular. La proteína de FVIIIr se purifica mediante una serie de pasos de cromatografía, uno de los cuales es el uso de una columna de inmunofinidad en la cual se emplea un anticuerpo monoclonal, producido en células CHO y dirigido contra el FVIII, para aislar selectivamente el FVIIIr del medio. El proceso de producción incluye dos pasos de depuración viral específicos: un paso de tratamiento con detergente para la inactivación y un paso de filtración a 20 nm para eliminar los virus. No se usan aditivos de origen humano o animal en el cultivo celular, la purificación ni la formulación de Novoeight®.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Novoeight® repone temporalmente el factor VIII de coagulación faltante que se necesita para lograr una homeostasia efectiva.

12.2 Farmacodinámica

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se prolonga en los pacientes con hemofilia A. La determinación del TTPa es un análisis *in vitro* convencional de la actividad biológica del FVIII. El tratamiento con Novoeight® normaliza el TTPa a lo largo del período de administración efectivo.

12.3 Farmacocinética

Todos los estudios farmacocinéticos con Novoeight® se hicieron en pacientes con hemofilia A grave previamente tratados (factor VIII ≤ 1 %). El análisis de las muestras de plasma se realizó usando tanto el análisis de coagulación de una etapa como el análisis cromogénico.

En un estudio farmacocinético multicéntrico, multinacional, sin enmascaramiento y de una única dosis, 23 pacientes con hemofilia A grave recibieron 50 unidades internacionales/kg de Novoeight® por vía intravenosa. Dos pacientes eran menores de 18 años de edad (13 y 17 años). En la tabla 5 se resumen los parámetros farmacocinéticos de 20 pacientes que finalizaron el estudio.

Tabla 5: Farmacocinética de Novoeight® en 20 pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A^a

Parámetros	Análisis de coagulación	Análisis cromogénico
	Media (DE)	Media (DE)
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/kg)	0.020 (0.002)	0.028 (0.006)
ABC (UI*h/ml)	14.2 (3.8)	18.7 (5.1)
Dep. (ml/h/kg)	3.74 (0.95)	2.87 (0.80)
t _{1/2} (h)	10.8 (4.9)	12.0 (9.3)
V _{ee} (ml/kg)	53.4 (10.9)	44.3 (28.2)
C _{max} (UI/ml)	1.07 (0.16)	1.54 (0.29)
MTR (h)	15.4 (6.4)	16.4 (10.1)

^aDosis: 50 UI/kg de turoctocog alfa (dosis i.v. única)

En una evaluación farmacocinética de una dosis única en pacientes adultos con un IMC ≥ 30 kg/m² en el ensayo de extensión [Ver Estudios clínicos (14)], el ABC fue un 59 % mayor y la depuración un 33 % menor en 6 sujetos con un IMC ≥ 30 kg/m² en comparación con sujetos que tenían un IMC normal, ver la tabla 6.

Tabla 6: Farmacocinética de Novoeight® en 6 pacientes adultos con un IMC ≥ 30 kg/m^{2a}

Parámetros	Análisis de coagulación	Análisis cromogénico
	Media (DE)	Media (DE)
IMC (kg/m ²)	33.35 (2.367)	Intervalo 30.5 – 37.2
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/kg)	0.024 (0.01)	0.035 (0.01)
ABC (UI*h/ml)	22.64 (5.74)	31.02 (9.78)
Dep. (ml/h/kg)	2.49 (0.77)	1.94 (0.95)
t _{1/2} (h)	12.80 (2.99)	12.40 (3.16)
V _{ee} (ml/kg)	39.67 (10.03)	29.79 (7.87)
C _{max} (UI/ml)	1.49 (0.36)	2.03 (0.51)
MTR (h)	16.84 (4.78)	16.58 (4.26)

^aDosis: 50 UI/kg de turoctocog alfa (dosis i.v. única)

En otro estudio de farmacocinética, 28 pacientes pediátricos con hemofilia A grave (14 pacientes tenían menos de 6 años y 14 pacientes entre 6 y <12 años) recibieron una dosis única de 50 UI/kg de Novoeight®. Los parámetros farmacocinéticos de Novoeight® para ambos grupos etarios se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Farmacocinética de Novoeight® en 28 pacientes pediátricos con hemofilia A

Parámetros	Análisis de coagulación		Análisis cromogénico	
	0 a <6 años	6 a <12 años	0 a <6 años	6 a <12 años
	Media (DE)		Media (DE)	
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/kg)	0.018 (0.007)	0.020 (0.004)	0.022 (0.006)	0.025 (0.006)
ABC (UI*h/ml)	9.9 (4.1)	11.1 (3.7)	12.2 (4.4)	14.4 (3.5)
Dep. (ml/h/kg)	6.26 (3.73)	5.02 (1.67)	4.60 (1.75)	3.70 (1.00)
t _{1/2} (h)	7.7 (1.8)	8.0 (1.9)	10.0 (1.7)	9.4 (1.5)
V _{ee} (ml/kg)	57.3 (26.8)	46.8 (10.6)	55.8 (23.7)	41.2 (6.0)
C _{max} (UI/ml)	1.00 (0.58)	1.07 (0.35)	1.12 (0.31)	1.25 (0.27)
MTR (h)	9.7 (2.5)	9.9 (2.6)	12.1 (1.9)	11.6 (2.3)

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los niños más pequeños (de 0 a <6 años) y los mayores (de 6 a <12 años). La depuración media de Novoeight® en niños menores y mayores fue 67 % y 34 % más alta (por kg de peso corporal) que en los adultos (3.74 ml/h/kg) cuando se usó el análisis de coagulación, y 60 % y 29 % más alta que en los adultos (2.87 ml/h/kg) cuando se usó el análisis cromogénico. La semivida media de Novoeight® en niños menores y mayores fue 29 % y 26 % más breve que en los adultos (10.8 horas) cuando se usó el análisis de coagulación y 16 % y 21 % más breve que en los adultos (12 horas) cuando se usó el análisis cromogénico.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de Novoeight®, ni tampoco estudios para determinar los efectos de Novoeight® en la genotoxicidad o la fertilidad. Se realizó una evaluación del potencial carcinógeno de Novoeight® y no se identificó ningún riesgo carcinógeno del uso del producto.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se llevaron a cabo cuatro estudios multicéntricos, sin enmascaramiento y no controlados para evaluar la seguridad y la eficacia de Novoeight® en el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado intercurrentes, la profilaxis de rutina y el manejo perioperatorio de pacientes con hemofilia A. Tres de estos estudios se llevaron a cabo en pacientes que habían recibido tratamiento anteriormente (dos ensayos y un ensayo de extensión) y el cuarto en pacientes que no habían recibido tratamiento previo. El análisis incluyó 297 sujetos con exposición previa: 175 sujetos adolescentes o adultos de 12 años o más (≥ 150 días de exposición) que habían recibido tratamiento previo, 63 sujetos pediátricos menores de 12 años (≥ 50 días de exposición) que habían recibido tratamiento previo y 59 pacientes menores de 6 años que no habían recibido tratamiento previo. Se consideraron aptos para los ensayos los pacientes inmunocompetentes con hemofilia A grave (actividad del factor VIII ≤ 1 %) y sin antecedentes de inhibidores del FVIII. Mientras a los sujetos se les administraban profilaxis y tratamientos de rutina para episodios de sangrado, recibieron Novoeight® en las dosis que se describen en las tablas 1 y 3. Los sangrados intercurrentes se trataron a discreción del investigador y se procuró alcanzar un nivel de actividad del FVIII superior a 0.5 UI/ml. El tratamiento durante cirugías se realizó a discreción del investigador y se procuró alcanzar un nivel umbral de actividad del FVIII superior a 0.5 UI/ml.

Tratamiento y control a demanda de episodios hemorrágicos

Se trató un total de 3153 episodios de sangrado en 260 sujetos con Novoeight®. La mayoría de los sangrados (90 %) fueron de intensidad leve/moderada, el 54 % de los sangrados fueron espontáneos y el 67 % de los sangrados estuvieron localizados en las articulaciones.

La valoración general de la eficacia estuvo a cargo del sujeto (en los casos de tratamiento en el hogar) o del investigador en el centro del estudio (en los casos de tratamiento bajo supervisión médica) y se llevó a cabo utilizando una escala de cuatro puntos: excelente, buena, moderada o nula. En los casos en que la respuesta hemostática se calificó como “excelente” o “buena”, el tratamiento del sangrado se consideró un éxito. Si la respuesta hemostática se calificó como “moderada o nula”, el tratamiento se consideró un fracaso. De estos 3,153 sangrados, 2,809 (89 %) tuvieron una respuesta al tratamiento con Novoeight® calificada como “excelente” o “buena”, en 274 (9 %) se calificó como moderada, en 25 (0.8 %) como sin respuesta y en 45 (1 %) la respuesta al tratamiento fue desconocida. Un total de 2,794 (89%) de los episodios de sangrado se resolvieron con una o dos inyecciones de Novoeight®.

De los 238 pacientes tratados previamente, 206 tuvieron 2,793 sangrados, de los cuales 2,492 (89 %) tuvieron una respuesta al tratamiento con Novoeight® calificada como “excelente” o “buena”, en 244 (9 %) se calificó como moderada, en 23 (0.8 %) como sin respuesta y en 34 (1 %) la respuesta al tratamiento fue desconocida. De los 2,793 episodios de sangrado observados en 206 de los pacientes, 2,504 (90 %) se resolvieron con 1 o 2 inyecciones de Novoeight®. La intensidad de la mayoría de los episodios de sangrado fue de leve a moderada.

De los 59 pacientes sin tratamiento previo, 54 tuvieron 360 sangrados, de los cuales 317 (88 %) tuvieron una respuesta al tratamiento con Novoeight® calificada como “excelente” o “buena”, en 30 (8 %) se calificó como moderada, en 2 (0.6 %) como sin respuesta y en 11 (3 %) la respuesta al tratamiento fue desconocida. De los 360 episodios de sangrado observados en 54 de los pacientes, 290 (81 %) se resolvieron con 1 o 2 inyecciones de Novoeight®. La mayoría de los episodios de sangrado fueron de intensidad leve o moderada y el tipo de sangrado más frecuente fue el subcutáneo.

Profilaxis de rutina

En dos ensayos, uno que incluyó a 150 sujetos adultos o adolescentes (de 6 meses de duración), y el otro que incluyó a 63 sujetos pediátricos (de 4 meses de duración) se administró Novoeight® como profilaxis de rutina (tabla 8). Estos pacientes que habían recibido tratamiento previo recibieron tratamiento profiláctico cada tercer día o tres veces por semana, a los niveles de dosis que se describen en la tabla 3.

Tabla 8: Tasa anualizada de sangrado (ABR^a) para los pacientes tratados previamente de los dos ensayos

	Niños pequeños 0 – <6 años	Niños mayores 6 – <12 años	Adolescentes 12 – <18 años	Adultos ≥ 18 años	Total
Nº	31	32	24	126	213
Mediana (IQR)	2.97 (6.30)	3.65 (8.93)	3.98 (6.21)	3.70 (9.02)	3.67 (8.70)
Media (IC del 95 %)	4.77 (3.07; 7.41)	5.93 (3.81; 9.22)	5.48 (3.29; 9.14)	6.69 (5.36; 8.36)	6.24 (5.25; 7.41)

a: Las ABR se estimaron usando un modelo de Poisson teniendo en cuenta la sobredispersión.

b: Los pacientes recibieron dosis cada tercer día o tres veces por semana. Abreviaturas: N: número de pacientes; IQR: amplitud intercuartílica definida como la diferencia entre el percentil 75 y el percentil 25; IC: intervalo de confianza.

Ciento ochenta y ocho (188) sujetos de los 2 ensayos anteriores continuaron con el ensayo de extensión (de hasta 6 años de duración) (tabla 9). Además, 18 sujetos (7 sujetos de un subensayo a demanda y 11 sujetos de un ensayo de farmacocinética) se incluyeron en el ensayo de extensión. Estos pacientes que habían recibido tratamiento previo recibieron tratamiento profiláctico cada tercer día o tres veces por semana, a los niveles de dosis que se describen en la tabla 3.

Tabla 9: Tasa anualizada de sangrado (ABR^a) para los pacientes tratados previamente del ensayo de extensión

	Niños pequeños 0 – <6 años	Niños mayores 6 – <12 años	Adolescentes 12 – <18 años	Adultos ≥18 años	Total
N ^b	27	28	23	128	206
Mediana (IQR)	1.08 (2.83)	1.57 (3.82)	1.57 (2.34)	1.38 (2.96)	1.39 (2.94)
Media (IC del 95 %)	1.87 (1.14; 3.09)	2.90 (2.01; 4.17)	1.93 (1.33; 2.82)	2.61 (2.08; 3.28)	2.45 (2.07; 2.90)

a: Las ABR se estimaron usando un modelo de Poisson teniendo en cuenta la sobredispersión.

b: Los pacientes recibieron dosis cada tercer día o tres veces por semana. Abreviaturas: N: número de pacientes; IQR: amplitud intercuartilica definida como la diferencia entre el percentil 75 y el percentil 25; IC: intervalo de confianza.

En el ensayo con pacientes no tratados anteriormente, 56 sujetos de menos de 6 años de edad recibieron Novoeight® como profilaxis de rutina. La tasa anualizada de episodios de sangrado en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue de 2.9 (IQR 5.4) y la media (IC del 95 %) fue de 4.4 (3.3; 5.8).

Manejo perioperatorio

Se realizó un total de 30 cirugías en 25 sujetos previamente tratados, de 8 a 58 años de edad, de las cuales 26 fueron cirugías mayores (20 ortopédicas, 5 no ortopédicas y una circuncisión), y 4 fueron menores (2 dentales, 1 circuncisión y 1 inserción de catéter implantable).

La calificación otorgada por el investigador a la calidad de la hemostasia intra y posoperatoria en estos sujetos fue "excelente" o "buena" en todos los casos.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

- Novoeight® se presenta en envases compuestos por un vial monodosis que contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 unidades internacionales (UI) de FVIII en potencia, una jeringa MixPro® precargada con diluyente que contiene una solución de cloruro de sodio al 0.9 % y un adaptador estéril de vial con filtro de 25 micrómetros que funciona como un dispositivo de reconstitución sin aguja.
- La cantidad real de FVIII en potencia expresada en UI se especifica en cada caja y vial.

Presentación (concentración nominal del producto)	N.º NDC en la caja	Componentes
250 unidades internacionales	NDC 0169 7825 01	- Novoeight® en vial monodosis [NDC 0169-7829-11] - Diluyente de cloruro de sodio en jeringa precargada, 4 ml [NDC 0169-7008-98] - Adaptador de vial
500 unidades internacionales	NDC 0169 7850 01	- Novoeight® en vial monodosis [NDC 0169-7851-11] - Diluyente de cloruro de sodio en jeringa precargada, 4 ml [NDC 0169-7008-98] - Adaptador de vial
1000 unidades internacionales	NDC 0169 7810 01	- Novoeight® en vial monodosis [NDC 0169-7811-11] - Diluyente de cloruro de sodio en jeringa precargada, 4 ml [NDC 0169-7008-98] - Adaptador de vial
1500 unidades internacionales	NDC 0169 7815 01	- Novoeight® en vial monodosis [NDC 0169-7855-11] - Diluyente de cloruro de sodio en jeringa precargada, 4 ml [NDC 0169-7008-98] - Adaptador de vial
2000 unidades internacionales	NDC 0169 7820 01	- Novoeight® en vial monodosis [NDC 0169-7821-11] - Diluyente de cloruro de sodio en jeringa precargada, 4 ml [NDC 0169-7008-98] - Adaptador de vial
3000 unidades internacionales	NDC 0169 7830 01	- Novoeight® en vial monodosis [NDC 0169-7831-11] - Diluyente de cloruro de sodio en jeringa precargada, 4 ml [NDC 0169-7008-98] - Adaptador de vial

- Los viales de Novoeight® están fabricados en vidrio, vienen cerrados con un tapón de goma de clorobutilo que no contiene látex natural, y están sellados con un anillo de aluminio.
- Las jeringas precargadas de diluyente están fabricadas de vidrio, con un émbolo de goma de bromobutilo siliconado que no contiene látex natural.
- Los viales cerrados y las jeringas precargadas de diluyente están equipados con una tapa inviolable de abertura rápida fabricada de polipropileno.

Conservación y manipulación

- Mantenga Novoeight® en el envase original a fin de protegerlo de la luz.
- Guarde Novoeight® refrigerado, a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C) durante un máximo de 30 meses a partir de la fecha de fabricación hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Dentro de dicho período de 30 meses, Novoeight® también puede guardarse a una temperatura ambiente:
 - que no exceda los 86 °F (≤30 °C) durante un máximo de 12 meses
 - que no exceda los 104 °F (≤40 °C) durante un máximo de 3 meses
- Anote claramente, en el espacio proporcionado para tal efecto en la caja, la fecha en que se extrajo el producto del refrigerador. No vuelva a poner el producto en el refrigerador. No congele Novoeight®.
- Use Novoeight® en un plazo de 4 horas a partir de la reconstitución si se conserva a <86 °F (30 °C) o en un plazo de 2 horas si se conserva a entre 86 °F (30 °C) y 104 °F (40 °C). Conserve el producto reconstituido en el vial.
- Deseche todo resto de producto reconstituido no utilizado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- Recomiende al paciente que lea la documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente (Información para el paciente e Instrucciones de uso).
- Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia con Novoeight®. Informe a los pacientes cuáles son los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, entre los que se incluyen erupción cutánea, urticaria, comezón, hinchazón de la cara, opresión de pecho y sibilancias. Advierta a los pacientes que suspendan el uso de Novoeight® de inmediato y que llamen al médico y acudan al departamento de emergencias si ocurre alguno de estos síntomas.
- Recomiende a los pacientes que llamen a su médico o centro de tratamiento para recibir tratamiento o asesoramiento adicional si no presentan una respuesta clínica al tratamiento de reposición del factor VIII, ya que esto podría significar la presencia de un inhibidor.
- Aconseje a los pacientes que consulten a su proveedor de servicios médicos antes de viajar. Se debe indicar a los pacientes que cuando viajan deben llevar una provisión adecuada de Novoeight® basada en su régimen de tratamiento actual.

Versión: 8

Número de licencia: 1261

Novoeight® y MixPro® son marcas registradas de Novo Nordisk Health Care AG.

Información sobre patentes: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Clave® y MicroClave® son marcas registradas de ICU Medical Inc.

InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, Invision-Plus® Junior® son marcas registradas de RyMed Technologies, Inc.

Bionector® es una marca registrada de Vygon.

Para obtener información, póngase en contacto con:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, EE. UU.
1-844-303-4448

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd

© 2020 Novo Nordisk
US20NEGTO0012 10/2020



Información para el paciente sobre el producto Novoeight® Antihemophilic Factor (Recombinant)

Lea la Información para el paciente sobre el producto y las Instrucciones de uso que vienen con Novoeight® antes de comenzar a usar este medicamento y cada vez que vuelva a surtir la receta. Quizás haya información nueva.

Esta Información para el paciente sobre el producto no suplanta la conversación con su proveedor de servicios médicos sobre su enfermedad o su tratamiento. Si tiene preguntas sobre Novoeight® después de haber leído esta información, pregunte a su proveedor de servicios médicos.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Novoeight®?

No intente administrarse usted mismo la infusión a menos que su proveedor de servicios médicos o su centro de hemofilia le haya enseñado a hacerlo.

Debe seguir cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de servicios médicos con respecto a la dosis y el calendario de administración para infundirse Novoeight® a fin de que el tratamiento le brinde el mayor beneficio.

¿Qué es Novoeight®?

Novoeight® es un medicamento inyectable que se usa para reponer el factor VIII de coagulación faltante en los pacientes con hemofilia A. La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica hereditaria que no permite que la sangre coagule normalmente.

Novoeight® se usa para controlar y prevenir los sangrados en las personas con hemofilia A.

Su proveedor de servicios médicos puede administrarle Novoeight® si se somete a una cirugía.

Novoeight® no se utiliza para tratar la enfermedad de von Willebrand.

¿Quiénes no deben usar Novoeight®?

No debe usar Novoeight® si:

- es alérgico al factor VIII o a alguno de los ingredientes de Novoeight®
- es alérgico a las proteínas de hámster

Informe a su proveedor de servicios médicos si está embarazada o amamantando ya que Novoeight® podría no ser el medicamento correcto para usted.

¿Qué debo decirle a mi proveedor de servicios médicos antes de usar Novoeight®?

Debe decirle a su proveedor de servicios médicos si:

- Tiene o ha tenido algún problema de salud.
- Toma algún medicamento, incluidos los de venta con o sin receta y los suplementos alimentarios.
- Está amamantando.
- Está embarazada o tiene pensado quedar embarazada.
- Le han dicho que tiene inhibidores del factor VIII.

¿Cómo debo usar Novoeight®?

Un proveedor de servicios médicos con experiencia en la atención de pacientes con hemofilia A es quien debe iniciar su tratamiento con Novoeight®.

Novoeight® se administra en forma de inyección en una vena.

Puede infundirse Novoeight® en un centro de tratamiento de la hemofilia, en el consultorio de su proveedor de servicios médicos o en su hogar. Su centro de tratamiento de la hemofilia o su proveedor de servicios médicos debe enseñarle cómo administrar las infusiones. Muchas personas con hemofilia A aprenden a infundirse el medicamento ellas mismas o con la ayuda de un familiar.

Su proveedor de servicios médicos le dirá cuánto Novoeight® usar según su peso corporal, la gravedad de su hemofilia A y dónde tiene el sangrado.

Puede que necesite hacerse pruebas de sangre después de administrarse Novoeight® para verificar que su nivel de factor VIII en la sangre sea lo suficientemente alto como para que su sangre coagule. Esto es particularmente importante si se somete a una cirugía mayor.

Su proveedor de servicios médicos calculará su dosis de Novoeight® (en unidades internacionales, UI) según su enfermedad y su peso corporal.

Llame a su proveedor de servicios médicos de inmediato si el sangrado no se detiene después de la administración de Novoeight®.

Desarrollo de inhibidores del factor VIII

Su organismo también puede fabricar unos anticuerpos contra Novoeight®, llamados "inhibidores", que pueden impedir que Novoeight® funcione debidamente.

Si sus episodios de sangrado no se controlan de manera adecuada, quizá se deba a que ha desarrollado inhibidores del factor VIII. Su proveedor de servicios médicos le hará análisis para comprobarlo. Quizá necesite una dosis mayor de Novoeight® o incluso un producto diferente para controlar el sangrado. No aumente la dosis total de Novoeight® para controlar los sangrados sin antes consultar a su proveedor de servicios médicos.

Uso en niños

Novoeight® puede usarse en niños. Su proveedor de servicios médicos decidirá qué dosis de Novoeight® recibirá usted.

Si olvida administrarse Novoeight®

No se inyecte una dosis doble para compensar la dosis que olvidó administrarse. Prosiga con la siguiente inyección según el programa de administración y continúe como le indique su proveedor de servicios médicos.

Si deja de usar Novoeight®

Si deja de usar Novoeight® no estará protegido contra los sangrados. No deje de usar Novoeight® sin consultar a su proveedor de servicios médicos.

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este producto, diríjase a su proveedor de servicios médicos.

¿Qué pasa si me administro demasiado Novoeight®?

Siempre adminístrese Novoeight® exactamente como le haya dicho su proveedor de servicios médicos. Si tiene dudas, consulte con su proveedor de servicios médicos. Si se inyecta más Novoeight® que la dosis recomendada, dígaselo a su proveedor de servicios médicos cuanto antes.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Novoeight®?

Algunos efectos secundarios frecuentes pueden ser:

- presencia de inhibidores en pacientes sin tratamiento previo con productos con factor VIII
- hinchazón o comezón donde se aplicó la inyección
- fiebre

Otros efectos secundarios posibles:

Podría tener una reacción alérgica a los productos de factor VIII para coagulación. **Llame a su proveedor de servicios médicos de inmediato e interrumpa el tratamiento si presenta alguna de las siguientes señales de una reacción alérgica:**

- sarpullido, incluidas las ronchas
- dificultad para respirar, sensación de falta de aire o silbidos al respirar
- opresión en el pecho o la garganta, dificultad para tragar
- hinchazón de los labios y la lengua
- mareos, aturdimiento o pérdida del conocimiento
- piel pálida y fría y ritmo cardíaco rápido, que pueden ser signos de baja presión arterial
- enrojecimiento o hinchazón en la cara o las manos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Novoeight®. Pídale más información a su proveedor de servicios médicos. Lo alentamos a que informe los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Informe a su proveedor de servicios médicos sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

¿En qué concentraciones viene Novoeight®?

Novoeight® viene en seis concentraciones diferentes. El número de unidades internacionales de factor VIII en el vial está impreso en la etiqueta y en la caja. Las seis concentraciones son:

- Concentración de aproximadamente 250 UI por vial
- Concentración de aproximadamente 500 UI por vial
- Concentración de aproximadamente 1000 UI por vial
- Concentración de aproximadamente 1500 UI por vial
- Concentración de aproximadamente 2000 UI por vial
- Concentración de aproximadamente 3000 UI por vial

Siempre verifique la concentración impresa en la etiqueta para asegurarse de usar la dosis que le recetó el médico.

¿Cómo debo guardar Novoeight®?

Antes de la reconstitución:

Guárdelo en el envase original para protegerlo de la luz. No congele Novoeight®.

Los viales de Novoeight® pueden guardarse en el refrigerador (a entre 36 °F y 46 °F [2 °C y 8 °C]) hasta 30 meses, o hasta la fecha de vencimiento. Durante el período de validez, el producto puede conservarse a una temperatura ambiente de hasta 86 °F (30 °C) durante un período máximo de 12 meses, o a una temperatura de hasta 104 °F (40 °C) por un máximo de 3 meses.

Si elige guardar Novoeight® a temperatura ambiente:

- Anote en la caja la fecha en que se retira el producto del refrigerador.
- No vuelva a poner el producto en el refrigerador.
- No use el producto pasados 12 meses de esa fecha si se conserva a una temperatura máxima de 86 °F (30 °C) o pasados 3 meses si se conserva a una temperatura de hasta 104 °F (40 °C) o después de la fecha de vencimiento impresa en el frasco, lo que ocurra primero.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que está en la caja y en el vial. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes indicado.

Después de la reconstitución (de mezclar el polvo seco del vial con el diluyente):

Cuando está reconstituido, Novoeight® debe ser entre transparente y levemente turbio, pero sin partículas.

Una vez reconstituido, Novoeight® debe usarse inmediatamente.

Si no puede usar Novoeight® inmediatamente después de mezclarlo, debe usarlo en un período de hasta 4 horas, siempre que se haya mantenido a una temperatura < 86 °F (30 °C), o en un plazo de 2 horas si se conserva a una temperatura de entre 86 °F (30 °C) y 104 °F (40 °C). Conserve el producto reconstituido en el vial.

Mantenga este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

¿Qué más debo saber sobre Novoeight® y la hemofilia A?

Los medicamentos a veces se recetan para fines que no son los mencionados aquí. No use Novoeight® para una afección para la cual no fue recetado. No les dé Novoeight® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted.

Para obtener más información sobre Novoeight®, llame a Novo Nordisk al 1-844-303-4448.

Revisado: 07/2020

Novoeight® es una marca registrada de Novo Nordisk Health Care AG.

Información sobre patentes: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Para obtener información sobre Novoeight® póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, EE. UU.

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

© 2020 Novo Nordisk
US20NEG00012 10/2020



Instrucciones para usar Novoeight® MixPro®

LEA ESTAS INSTRUCCIONES DETENIDAMENTE ANTES DE USAR NOVOEIGHT®.

Novoeight® se suministra en forma de polvo. Antes de inyectarlo (administrarlo) debe mezclarse (reconstituirse) con el diluyente líquido que viene en la jeringa. El diluyente líquido es una solución de cloruro de sodio. Una vez mezclado, Novoeight® debe inyectarse en una vena (inyección intravenosa). El equipo que contiene el envase está preparado para mezclar e inyectar Novoeight®.

Necesitará también un equipo de infusión (tubo y aguja mariposa), hisopos estériles con alcohol, gasas y apósitos.

⚠ **No use el equipo sin que antes un médico o enfermero le haya enseñado a hacerlo.**

Siempre lávese las manos y compruebe que su entorno esté limpio.

Al preparar e inyectar el medicamento directamente en una vena, es importante **emplear una técnica limpia y sin gérmenes (aséptica)**. Si se emplea una técnica incorrecta, podrían introducirse microbios capaces de infectar la sangre.

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

No use el equipo si se ha caído o si está dañado. Use un envase nuevo.

No utilice el equipo si ya ha vencido. Use un envase nuevo. La fecha de vencimiento viene impresa en el exterior de la caja y en el vial, el adaptador del vial y la jeringa precargada.

No use el equipo si sospecha que está contaminado. Use un envase nuevo.

No desheche ninguno de los elementos hasta después de haber inyectado la solución mezclada.

El equipo debe usarse una sola vez. Vial monodosis. Deseche la parte sobrante.

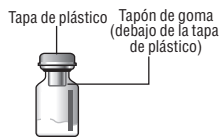
Contenido

La caja contiene:

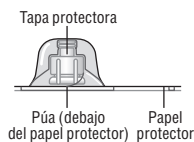
- Vial con Novoeight® en polvo
- Adaptador del vial
- Jeringa precargada con diluyente
- Vástago del émbolo (situado debajo de la jeringa)

Descripción

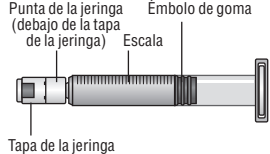
Vial con polvo NovoEight®



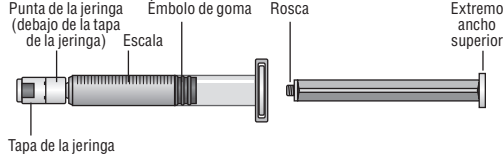
Adaptador del vial



Jeringa precargada con diluyente

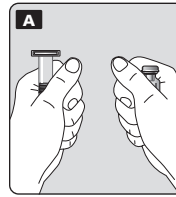


Vástago del émbolo

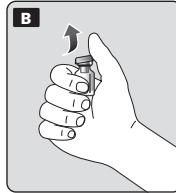


1. Prepare el vial y la jeringa

- **Retire la cantidad de envases de Novoeight® que necesite.**
- **Verifique la fecha de vencimiento.**
- **Verifique que el nombre y el color** del envase correspondan al producto que debe usar.
- **Lávese las manos** y séquelas bien con una toalla limpia, o déjelas secar al aire.
- Saque de la caja el vial, el adaptador del vial y la jeringa precargada. **Deje el vástago del émbolo sin tocar en la caja.**
- **Permita que el vial y la jeringa precargada alcancen la temperatura ambiente.** Puede hacerlo sosteniéndolos en las manos hasta que estén tibios como sus manos.



- **Retire la tapa de plástico** del vial. **Si la tapa de plástico está floja o falta, no use el vial.**
- **Limpie el tapón de goma con un hisopo estéril mojado en alcohol** y deje que se seque al aire durante unos segundos antes de usar, para asegurarse de que esté lo más libre de gérmenes posible.
- **No toque el tapón de goma con los dedos** ya que podría transferir gérmenes.



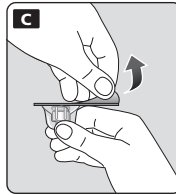
2. Conecte el adaptador del vial

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

No retire el adaptador del vial de la tapa protectora con los dedos.

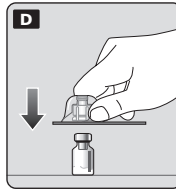
Si toca la púa del adaptador del vial, podría transferir los microbios que tenga en los dedos.

Si el papel protector no está totalmente sellado o si está roto, no use el adaptador del vial.



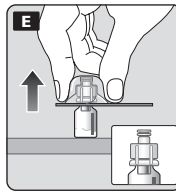
- **Coloque el vial en una superficie plana y firme.**
- **Voltee la tapa protectora,** y conecte el adaptador del vial en el vial.

Una vez conectados, no retire el adaptador del vial.



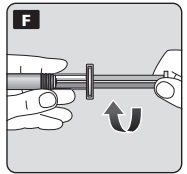
- **Apriete ligeramente la tapa protectora** con el pulgar y el índice, como se muestra en la figura. **Retire la tapa protectora** del adaptador del vial.

Al retirar la tapa protectora, deje conectado el adaptador al vial.



3. Conecte el vástago del émbolo y la jeringa.

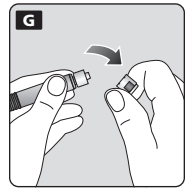
- Tome el vástago del émbolo por el extremo ancho superior y retírelo de la caja. **No toque los costados ni la rosca del vástago del émbolo.** Si toca los costados o la rosca, podría transferir los microbios que tenga en los dedos.
- **Inmediatamente** conecte el vástago del émbolo a la jeringa precargada girándolo en sentido de las manecillas del reloj dentro del émbolo de goma en el interior de la jeringa hasta que sienta resistencia.



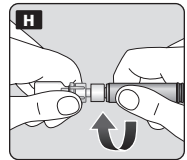
- **Retire la tapa de la jeringa** precargada doblándola hacia abajo hasta que se rompa por la perforación.

No toque la punta de la jeringa debajo de la tapa de la jeringa. Si toca la punta de la jeringa, podría transferir los microbios que tenga en los dedos.

Si la tapa de la jeringa precargada está dañada o falta, no use la jeringa.

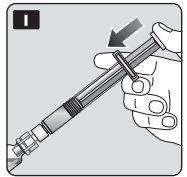


- **Enrosque la jeringa precargada firmemente** en el adaptador del vial hasta sentir resistencia.



4. Mezcle el polvo con el diluyente

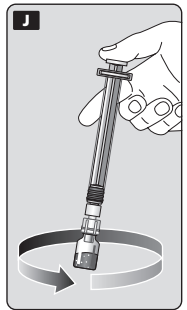
- **Sostenga la jeringa precargada ligeramente inclinada** con el vial apuntando hacia abajo.
- **Empuje el vástago del émbolo** para inyectar todo el diluyente dentro del vial.



- **Mantenga el vástago del émbolo presionado y revuelva** levemente el vial hasta que el polvo se haya disuelto.

No agite el vial ya que esto haría que se forme espuma.

- **Revise la solución mezclada.** Debe estar entre transparente y levemente opalescente (ligeramente turbia). **Si nota partículas visibles o que ha cambiado de color, no la use.** Use un envase nuevo.



Se recomienda usar Novoeight® inmediatamente después de mezclarlo. Esto se debe a que, si lo deja, el medicamento podría dejar de ser estéril y causar infecciones.

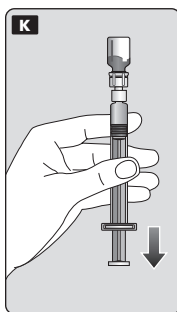
Si no puede usar la solución de Novoeight® inmediatamente, debe usarla en un período de hasta 4 horas, siempre que se haya mantenido a una temperatura < 86 °F (30 °C), o en un plazo de 2 horas si se conserva a una temperatura de entre 86 °F (30 °C) y 104 °F (40 °C). Conserve el producto reconstituido en el vial.

No congele la solución de Novoeight® mezclada ni la guarde en jeringas.

Mantenga la solución de Novoeight® mezclada fuera de la luz directa.

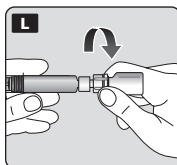
① Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos **A a J** con viales, adaptadores de vial y jeringas precargadas adicionales hasta haber conseguido la dosis que necesita.

- **Mantenga el vástago del émbolo completamente insertado.**
- **Invierta la jeringa** de modo que el vial quede boca abajo.
- **Deje de empujar el vástago del émbolo y permita que regrese solo** mientras la solución mezclada llena la jeringa.
- **Tire del vástago del émbolo ligeramente hacia abajo** para que la solución mezclada entre en la jeringa.
- **Si solo necesita parte del vial completo, guíese por la escala de la jeringa para ver cuánta solución mezclada debe extraer, según le haya indicado el médico o enfermero.**
- Mientras el vial está boca abajo, **golpetee la jeringa levemente** para que las burbujas de aire suban.
- **Empuje el vástago del émbolo** lentamente hasta que hayan desaparecido todas las burbujas de aire.



- **Desenrosque el adaptador del vial** con el vial.

No toque la punta de la jeringa. Si toca la punta de la jeringa, podría transferir los microbios que tenga en los dedos.



Precaución: La jeringa precargada de diluyente es de vidrio y el diámetro interno de la punta es de 0.037 pulgadas, lo que es compatible con un conector Luer estándar.

Algunos conectores sin aguja para catéteres intravenosos son incompatibles con las jeringas de vidrio para diluyente (por ejemplo, ciertos conectores con una púa interna, como Clave®/MicroClave®, InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus Junior®, Bionector®).

El uso de estos conectores sin aguja puede dañar el conector y afectar la administración.

Para administrar Novoeight® con conectores sin aguja incompatibles, retire el producto reconstituido usando una jeringa estéril de plástico estándar de 10 ml con conector Luer.

Si tiene problemas para conectar la jeringa precargada de diluyente de cloruro de sodio a un dispositivo con conector Luer compatible, llame a Novo Nordisk al (844) 303-4448.

5. Inyecte la solución mezclada

Novoeight® ya está listo para inyectarlo en la vena.

- No mezcle Novoeight® con ninguna otra infusión o medicación intravenosa.
- Inyecte la solución mezclada lentamente en un lapso de 2 a 5 minutos según le haya indicado el médico o enfermero.

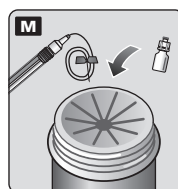
Si inyecta la solución mediante un dispositivo de acceso venoso central, como un catéter venoso o un puerto subcutáneo:

- Emplee una técnica limpia y sin gérmenes (aséptica). Siga las instrucciones para usar correctamente su conector y dispositivo de acceso venoso central después de consultar a su médico o enfermero.
- Para inyectar en el dispositivo de acceso venoso central puede necesitar usar una jeringa de plástico estéril de 10 ml para extraer la solución mezclada y para la inyección.
- De ser necesario, use una solución de cloruro de sodio al 0.9 % para inyección USP para enjuagar el tubo del dispositivo de acceso venoso central antes o después de inyectar Novoeight®.

La etiqueta autoadhesiva que se encuentra en el vial de Novoeight® puede utilizarse para registrar el número de lote.

Eliminación

- **Después de la inyección, deseche debidamente** todo resto de la solución de Novoeight®, la jeringa con el equipo de infusión, el vial con el adaptador del vial y otros residuos en un recipiente apropiado para desechar residuos médicos. No los deseche con la basura doméstica.



No desconecte el vial del adaptador antes de desecharlo.

No vuelva a usar el equipo.

Información importante

Llame a su proveedor de servicios médicos o a su centro de tratamiento local de la hemofilia si tiene cualquier problema.

Para ver la Información de prescripción completa, lea el otro prospecto incluido en esta caja.

Número de licencia: 1261

Revisado: 07/2020

Novoeight® y MixPro® son marcas registradas de Novo Nordisk Health Care AG.

Información sobre patentes: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Clave® y MicroClave® son marcas registradas de ICU Medical Inc.

InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus® Junior® son marcas registradas de RyMed Technologies, Inc.

Bionector® es una marca registrada de Vygon.

Para obtener información sobre Novoeight® póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, EE. UU.

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

© 2020 Novo Nordisk
US20NEG00012 10/2020

