

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**

NovoEight**250 UI, 500 UI y 1000 UI**

polvo y solvente para solución inyectable

Composición cualitativa y cuantitativa

Turoctocog alfa.

Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000₅UI de factor VIII de coagulación humana (ADNr), turoctocog alfa.Después de la reconstitución, NovoEight contiene aproximadamente 62,5; 125 g 250=UI/ml de factor VIII de coagulación humana (ADNr), turoctocog alfa.

La potencia (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de NovoEight es aproximadamente 8.300 UI/mg de proteína.

Turoctocog alfa (factor VIII de coagulación humana (ADNr)) es una proteína purificada que tiene 1.445 aminoácidos con una masa molecular aproximada de 166 kDa. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO según su sigla en inglés) y se prepara sin la adición de ninguna proteína derivada humana ni animal en el proceso de cultivo celular, purificación o formulación final.

Turoctocog alfa es un factor VIII de coagulación humana recombinante truncado del dominio B (el dominio B está formado por 21 aminoácidos del dominio B de tipo salvaje) sin ninguna otra modificación en la secuencia de aminoácidos.

Excipiente con efecto conocido:

0,31 mmol de sodio (7 mg) por ml de solución reconstituida.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la *Lista de excipientes*.**Forma farmacéutica**

Polvo y solvente para solución inyectable.

Polvo o masa friable blanca o ligeramente amarilla.

Solución inyectable clara e incolora.

Datos clínicos**Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxia del sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight puede usarse en todos los grupos de edad.

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de NovoEight en pacientes no tratados previamente. No hay datos disponibles.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administrado se expresa en unidades internacionales (UI), que están relacionadas con la norma actual de la OMS para los productos del factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano de nivel normal) o en unidades internacionales (UI) (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en el plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a esa cantidad del factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento bajo demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La cantidad que se administrará y la frecuencia de administración deben orientarse siempre a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe descender por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % del valor normal o IU/dl) en el período correspondiente. Se puede usar la siguiente tabla para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugías:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCIONABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Tabla 1 Guía para la dosificación en episodios de sangrado y cirugías

Grado de hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FVIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
<i>Hemorragia</i>		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20–40	Repetir cada 12-24 horas, por lo menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado indicado por el dolor se resuelva o se logre la curación.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30–60	Repetir la inyección cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan
<i>Grave</i> Hemorragias que amenazan la vida	60–100	Repetir la inyección cada 8-24 horas hasta que se resuelva la amenaza
<i>Cirugías</i>		
<i>Cirugía menor</i> Incluyendo la extracción dental	30–60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta que se logre la curación
<i>Cirugía mayor</i>	80–100 (Pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Grado de hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FVIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
		terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

Profilaxia

Para la profilaxia a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales recomendadas son 20-40 UI del factor VIII por kg de peso corporal cada dos días o 20-50 UI del factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. **En adultos y adolescentes (>12 años) se puede aplicar una posología menos frecuente (40-60 UI/kg cada 3 días o dos veces por semana).** En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, es posible que se necesiten intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente los niveles del factor VIII para guiar la dosis que se administrará y la frecuencia de las inyecciones repetidas. En el caso de las intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable hacer un control preciso de la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Cada paciente puede variar en su respuesta al factor VIII, logrando diferentes niveles de recuperación *in vivo* y demostrando diferentes vidas medias. **La dosis en función del peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso por debajo del normal o con sobrepeso. Cuando se utiliza un ensayo *in vitro* de coagulación de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en muestras de sangre de pacientes, los resultados de actividad del factor VIII del plasma pueden estar afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo del TTPa como por el estándar de referencia usado en el ensayo. También, pueden ser significativas las discrepancias entre los resultados del ensayo obtenidos por el ensayo de coagulación de TTPa y el ensayo cromogénico según la Ph. Eur. Esto es de particular importancia cuando se cambia de laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.**

Cirugía

No hay experiencia en cirugía de pacientes pediátricos.

Personas de edad avanzada

No hay experiencia en pacientes > 65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxia a largo plazo contra el sangrado en pacientes menores de 12 años, se recomiendan dosis de 25-50 UI del factor VIII por kg de peso corporal cada dos días o 25-60 UI del factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para los pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE

Modo de administración

Uso intravenoso.

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

Para conocer las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, consulte las *Instrucciones sobre cómo usar NovoEight*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la *Lista de excipientes*.

Reacción alérgica conocida a la proteína del hámster.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipersensibilidad

Es posible que con NovoEight se produzcan reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas. El producto contiene trazas de proteínas de hámster que, en algunos pacientes, pueden causar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes a que suspendan inmediatamente el uso de NovoEight y contacten a su médico.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad que incluyen: sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe aplicarse un tratamiento médico estándar para shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII, siendo el riesgo más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Raramente, los inhibidores pueden desarrollarse después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la presencia de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCIONABLE 250 UI CON SOLVENTE**

En general, todos los pacientes tratados con el factor VIII de coagulación deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar el desarrollo de inhibidores mediante una adecuada observación clínica y exámenes de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, debe realizarse la prueba de la presencia del inhibidor del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre NovoEight a un paciente, se deje registro del nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener una conexión entre el paciente y el lote del medicamento.

Consideraciones relacionadas con excipiente

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,31 mmol de sodio (7 mg) por ml de solución reconstituida. Los pacientes que están haciendo una dieta controlada en sodio deben tenerlo en cuenta.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican tanto a adultos como a niños.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con NovoEight.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con NovoEight. Basándose en la rara ocurrencia de la hemofilia A en las mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, NovoEight se debe usar durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

NovoEight no influye en la capacidad para conducir ni usar máquinas.

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y sensación de picazón en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento del rostro, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, excitabilidad, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) y en algunos casos pueden progresar hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

Muy rara vez se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si se producen tales inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación por sistema de órganos MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy rara ($<1/10.000$); no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas a fármacos en ensayos clínicos

Grupo (clase) de órganos y sistemas	Frecuencia*	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco común	Dolor de cabeza, mareos
Trastornos cardíacos	Poco común	Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Poco común	Hipertensión, linfoedema
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de las enzimas hepáticas**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
Trastornos del tejido musculo esquelético y conjuntivo	Poco común	Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Común	Reacciones en el sitio de la inyección ***
	Poco común	Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Poco común	Aumento de la frecuencia cardíaca
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento	Poco común	Contusión

* Calculado en base al número total de pacientes únicos en todos los estudios clínicos (214).

** El aumento de las enzimas hepáticas incluyen: alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamyltransferasa y bilirrubina.

*** Las reacciones en el sitio de la inyección incluyen: eritema en el sitio de la inyección, extravasación en el sitio de la inyección y prurito en el sitio de la inyección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECCIONABLE 250 UI CON SOLVENTE

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Durante el programa de ensayos clínicos con NovoEight, se reportó un total de 30 reacciones adversas en 19 de 214 pacientes expuestos a NovoEight. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el sitio de la inyección y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 30 reacciones adversas, 2 se informaron en 1 de 31 pacientes menores de 6 años de edad, no se reportó ninguna en pacientes de 6 a 18 años de edad y se reportaron 28 en 18 de los 127 adultos.

Población pediátrica

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

Sobredosis

No se ha reportado ningún síntoma de sobredosis con el factor VIII de coagulación recombinante.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de coagulación sanguínea.

Código ATC: B02BD02.

Mecanismo de acción

NovoEight contiene turoctocog alfa, un factor VIII de coagulación humana (ADNr), con un dominio B truncado. Esta glicoproteína tiene la misma estructura que el factor VIII humano cuando se activa y tiene modificaciones postraduccionales que son similares a las de la molécula derivada del plasma. Se ha encontrado que el sitio de sulfatación de la tirosina presente en Tyr1680 (longitud completa nativa), que es importante para la fijación al factor de von Willebrand, está completamente sulfatado en la molécula de turoctocog alfa. Cuando se inyecta en un paciente con hemofilia, el factor VIII se fija al factor endógeno de von Willebrand en la circulación del paciente. El complejo del factor VIII/factor de von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en el factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Luego, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y puede formarse un coágulo. La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea relacionado con el sexo debido a la disminución de los niveles del factor VIII: C y produce sangrado profuso en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de traumatismos accidentales o quirúrgicos. Mediante la terapia de reemplazo, los niveles plasmáticos del factor VIII aumentan, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias del sangrado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Eficacia clínica

Se han realizado tres estudios multicéntricos, abiertos y no controlados para evaluar la seguridad y la eficacia de NovoEight en la prevención y tratamiento de hemorragias en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave (actividad del factor VIII $\leq 1\%$). Los estudios incluyeron 213 pacientes expuestos; 150 adolescentes o pacientes adultos sin inhibidores a partir de los 12 años (≥ 150 días de exposición) y 63 pacientes pediátricos sin inhibidores menores de 12 años (≥ 50 días de exposición). 187 de los 213 pacientes continuaron en el estudio de extensión de seguridad. Se demostró que el tratamiento con NovoEight es seguro y que tiene los efectos hemostático y preventivo esperados. Durante una exposición acumulada de más de 54.000 días (correspondiente a 342 pacientes-años), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en los estudios clínicos de fase 3a en pacientes previamente tratados. De las 1.377 hemorragias notificadas observadas en 177 de 213 pacientes, 1.244 (90,3%) de los sangrados se solucionaron con 1-2 inyecciones de NovoEight.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Tabla 3 Consumo de turoctocog alfa y tasas de éxito global

	Niños de corta edad (0 – < 6 años)	Niños mayores (6 – < 12 años)	Adolescentes (12 – < 18 años)	Adultos (≥ 18 años)	Total
Número de pacientes	31	32	24	126	213
Dosis utilizada para la prevención por paciente (UI/kg PC) Media (DE) Mín; Máx	40,1 (8,5) 26,5 ; 57,3	36,6 (9,0) 24,9 ; 57,9	27,0 (7,6) 20,5 ; 46,9	26,9 (6,9) 20,0 ; 50,8	30,3 (9,2) 20,0 ; 57,9
Dosis utilizada para el tratamiento de la hemorragia (IU/kg PC) Media (DE) Mín; Máx	44,4 (17,9) 25,9 ; 193,8	40,0 (10,4) 25,5 ; 65,5	28,2 (10,2) 12,4 ; 76,8	33,8 (11,9) 9,3 ; 104,0	34,5 (12,6) 9,3 ; 193,8
Tasa de éxito * %	92,9%	88,9%	79,7%	85,6%	85,9%

PC: Peso corporal, DE: desviación estándar

* El éxito se define como 'Excelente' o 'Bueno'.

Se realizó un total de 14 cirugías en 14 pacientes de las cuales 13 fueron cirugías mayores y 1 fue menor. La hemostasia tuvo éxito en todas las cirugías y no se reportó ningún fracaso de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Todos los estudios farmacocinéticos con NovoEight se realizaron en pacientes previamente tratados con hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%). El análisis de las muestras de plasma se llevó a cabo utilizando tanto el ensayo de coagulación en una etapa como el ensayo cromogénico.

En un estudio internacional en el que participaron 36 laboratorios, se evaluó el rendimiento del ensayo de NovoEight en los ensayos del FVIII:C y se comparó con un producto comercializado de FVIII recombinante de longitud completa. El estudio demostró que se obtuvieron resultados comparables y consistentes para ambos productos y que NovoEight puede medirse de forma fiable en plasma sin necesidad de un estándar separado de NovoEight.

Los parámetros farmacocinéticos de dosis única de NovoEight se enumeran en la Tabla 4 para el ensayo de coagulación en una etapa y la Tabla 5 para el ensayo cromogénico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Tabla 4 Farmacocinética de dosis única de NovoEight en pacientes con hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%), ensayo de coagulación

Parámetro	0 – < 6 años	6 – < 12 años	≥ 12 años
	n=14	n=14	n=33
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
ABC ((IU*h)/ml)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t _½ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V _{EE} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C _{max} (UI/ml)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
Tiempo de residencia medio (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Tabla 5 Farmacocinética de dosis única de NovoEight en pacientes con hemofilia A grave (FVIII ≤ 1%), ensayo cromogénico

Parámetro	0 – < 6 años	6 – < 12 años	≥ 12 años
	n=14	n=14	n=33
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
ABC ((UI*h)/ml)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t _½ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V _{EE} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{max} (UI/ml)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Tiempo de residencia medio (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCIONABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables entre los pacientes pediátricos menores de 6 años de edad y los pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años. Se observó cierta variación en los parámetros farmacocinéticos de NovoEight entre los pacientes pediátricos y adultos. El CL más alto y la $t_{1/2}$ más corta vistos en pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos con hemofilia A puede ser en parte debido al conocido volumen plasmático más alto por kilogramo de peso corporal en pacientes más jóvenes.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan ninguna preocupación especial para los humanos basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad y en la toxicidad de dosis repetidas.

Datos farmacéuticos**Lista de excipientes**

Polvo:

(Colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula vigente en el registro sanitario)

Solvente:

(Colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula vigente en el registro sanitario)

Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil

Durante la vida útil, el producto puede almacenarse a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ por un único período no superior a 9 meses. Una vez que el producto se ha sacado del refrigerador, no debe volver a almacenarse en el refrigerador. Por favor tome nota de la fecha en que comenzó a conservarlo a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ en el estuche del producto.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que está indicada en el estuche, en las etiquetas del vial y en la jeringa pre-llenada. La fecha de caducidad hace referencia al último día de ese mes.

Mantenga el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución:

Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso durante 24 horas cuando el producto se almacena a $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ y durante 4 horas cuando se almacena a $\leq 30^{\circ}\text{C}$. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debería utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes de usarlo son responsabilidad del usuario y normalmente no serían más de 4 horas almacenado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ o de 24 horas a $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Debe ser desechado todo producto no utilizado que se haya almacenado a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ por más de 4 horas.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar el producto en el refrigerador ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). No congelar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Para tener información sobre el almacenamiento a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ y las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, consulte la sección *Vida útil*.

Naturaleza y contenido del envase

Cada estuche de NovoEight 250–3000 UI polvo y solvente para solución inyectable contiene:

- 1 vial de vidrio (tipo I) con polvo y tapón de caucho de clorobutilo
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución
- 1 jeringa precargada con 4 ml de solvente con mecanismo de seguridad (polipropileno), un émbolo de goma (bromobutilo) y una tapa para la punta con un tapón (bromobutilo)
- 1 varilla de émbolo (polipropileno)

Titular de la autorización de comercialización

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

Novo Nordisk A/S

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Instrucciones sobre cómo usar NovoEight

LEA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE USAR NOVOEIGHT

NovoEight se suministra en forma de polvo. Antes de la inyección (administración) se debe reconstituir con el solvente suministrado en la jeringa. El solvente es una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). El NovoEight reconstituido se debe inyectar en una vena (inyección intravenosa). Los elementos de este envase están diseñados para reconstituir e inyectar NovoEight.

También necesitará un set de infusión (bajada y aguja mariposa), toallitas estériles con alcohol, gasas y tiritas adhesivas. Estos dispositivos no se incluyen en el paquete NovoEight.

No utilice el equipo sin haber recibido el entrenamiento adecuado de su médico o enfermera.

Lávese siempre las manos y asegúrese siempre de que el área a su alrededor esté limpia.

Al preparar e inyectar el medicamento directamente en las venas, es importante **usar una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica)**. Una técnica inadecuada puede introducir gérmenes que pueden infectar la sangre.

No abra el equipo hasta que esté listo para usarlo.

No utilice el equipo si se ha caído o se ha dañado. Utilice un envase nuevo en su lugar.

No use el equipo si ha caducado. Utilice un envase nuevo en su lugar. La fecha de caducidad está impresa después de "Caduca" en el empaque exterior, en el vial, en el adaptador de vial y en la jeringa precargada.

No use el equipo si sospecha que está contaminado. Utilice un envase nuevo en su lugar.

No deseche ningún elemento hasta que se haya inyectado la solución reconstituida.

El equipo es para un solo uso.

Contenido

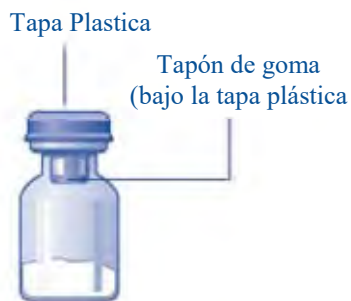
El envase contiene:

- 1 vial con polvo NovoEight
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa prellenada con solvente
- 1 varilla de émbolo (colocada debajo de la jeringa)

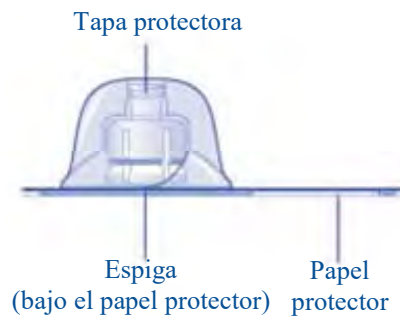
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**

Aspecto general

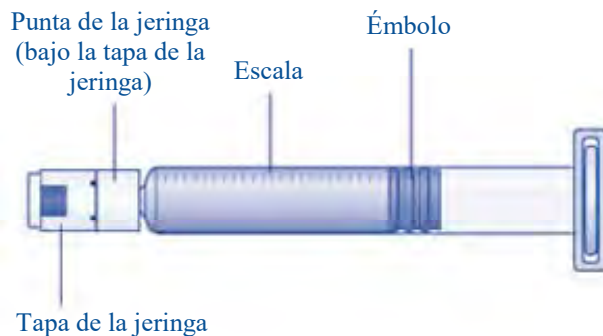
Vial con polvo NovoEight®



Adaptador de vial



Jeringa prellenada con solvente



Varilla de émbolo



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**

1. Prepare el vial y la jeringa

- **Prepare el número de envases de NovoEight que necesite.**
- **Verifique la fecha de caducidad.**
- **Verifique el nombre, la concentración y el color del envase para comprobar que contenga el producto correcto.**
- **Lávese las manos y séquelas correctamente con una toalla limpia o al aire.**
- **Saque el vial, el adaptador de vial y la jeringa precargada del envase. Deje la varilla de émbolo sin tocar en el envase.**
- **Lleve el vial y la jeringa precargada a temperatura ambiente.** Puede hacerlo manteniéndolos entre ambas manos hasta que sienta que están a la misma temperatura que sus manos.
- **No utilice ningún otro sistema para calentar el vial y la jeringa prellenada.**



- **Quite la tapa de plástico del vial. Si la tapa de plástico está suelta o falta, no utilice el vial.**
- **Limpie el tapón de goma con una toallita estéril con alcohol y deje que se seque al aire unos segundos antes de usarlo para asegurarse de que esté tan libre de gérmenes como sea posible.**
- **No toque el tapón de goma con los dedos, ya que esto puede transferir gérmenes**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**



2. Coloque el adaptador de vial

- Quite el papel protector del adaptador de vial.

Si el papel protector no está totalmente sellado o si está roto, no utilice el adaptador de vial.

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

Si toca la espiga del adaptador de vial, puede transferirle gérmenes de sus dedos.



- Ponga el vial sobre una superficie plana y dura.
- Ponga la tapa protectora del adaptador de vial invertida y coloque el adaptador de vial a presión sobre el vial.

Una vez unido, no retire del vial el adaptador de vial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**



- **Comprima** ligeramente la **tapa protectora** entre los dedos pulgar e índice tal como se muestra.

Quite la **tapa protectora** del adaptador de vial.

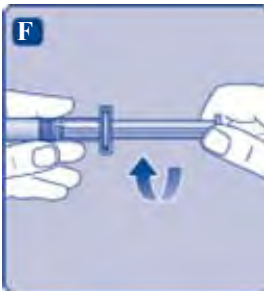
No quite el adaptador de vial al quitar la tapa protectora.



3. Montaje de la varilla de émbolo y de la jeringa

- Sujete la varilla de émbolo por el extremo ancho y sáquela del envase. **No toque los lados ni la rosca de la varilla de émbolo**. Si toca los lados o la rosca, puede transferirles gérmenes de sus dedos.
- Conecte **inmediatamente** la varilla de émbolo con la jeringa girando en sentido del reloj dentro del émbolo en el interior de la jeringa prellenada hasta que note resistencia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**



- **Quite la tapa de la jeringa** de la jeringa prellenada doblándola hacia abajo hasta que se rompa la perforación.
- **No toque la punta de la jeringa bajo el tapón de la jeringa.** Si toca la punta de la jeringa, puede transferirle gérmenes de sus dedos.

Si la tapa de la jeringa está suelta o falta, no utilice la jeringa prellenada



- **Enrosque la jeringa prellenada con firmeza** en el adaptador de vial hasta que se sienta resistencia.



4. Reconstituya el polvo con el solvente

- **Sujete la jeringa prellenada ligeramente inclinada** con el vial apuntando hacia abajo.
- **Presione la varilla de émbolo** para inyectar todo el solvente dentro el vial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**



- **Mantenga la varilla de émbolo presionada y gire suavemente el vial** hasta que el polvo se haya disuelto.

No agite el vial, ya que esto puede producir espuma.

- **Verifique la solución reconstituida.** Debe ser transparente o ligeramente opalescente (un poco menos transparente). **Si se ve turbia o contiene partículas visibles, no la utilice.** Utilice un envase nuevo en su lugar.



Se recomienda usar NovoEight inmediatamente después de reconstituirlo. Esto se debe a que el medicamento puede dejar de ser estéril y podría causar infecciones.

Si no puede usar la solución de NovoEight reconstituida inmediatamente, debería usarla dentro de 4 horas si está conservada a $\leq 30^{\circ}\text{C}$ y dentro de 24 horas si está conservada entre 2°C - 8°C . Conserve el producto reconstituido en el vial, aun con el adaptador de vial y la jeringa colocados.

No congele la solución de NovoEight reconstituida ni la guarde en jeringas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE

No almacene la solución sin la recomendación de su médico.

Conserve la solución reconstituida de NovoEight alejada de la luz directa.

Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos **A** a **J** con más viales, adaptadores de vial y jeringas prellenadas hasta contar con la dosis necesaria.

5. Administración de la solución reconstituida

- Mantenga la varilla de émbolo presionada firmemente.
- Ponga la jeringa con el vial invertido.
- Deje de empujar la varilla de émbolo y permita que retroceda por sí misma mientras la solución reconstituida llena la jeringa.
- Tire de la varilla de émbolo ligeramente hacia abajo para hacer pasar la solución reconstituida hacia la jeringa.
- Si solo necesita una parte del vial, utilice la escala de la jeringa para ver la cantidad de solución reconstituida que ha retirado, tal como le haya indicado su médico o su enfermera.

Si en algún momento hay demasiado aire en la jeringa, inyecte el aire de nuevo en el vial.

- Mientras sujeta el vial invertido, golpee suavemente la jeringa para que las posibles burbujas suban hasta la parte superior.
- Empuje la varilla de émbolo lentamente hasta que se hayan eliminado las burbujas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECCIONABLE 250 UI CON SOLVENTE

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



6. Inyecte la solución reconstituida

Ahora NovoEight está listo para ser inyectado dentro de una vena.

- Inyecte la solución reconstituida siguiendo las instrucciones de su médico o enfermera.
- Inyecte lentamente durante de 2 a 5 minutos.
- No mezcle NovoEight con ninguna otra perfusión ni medicamento por vía intravenosa.

Inyección de la solución vía un catéter venoso central o un puerto permanente:

- Utilice una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Pida instrucciones de uso a su médico o enfermera.
- Si es necesario enjuagar la línea antes o después de la inyección de NovoEight, utilice una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Eliminación

- **Después de la inyección, deseche con seguridad** toda la solución NovoEight no utilizada, la jeringa con el set de infusión, el vial con el adaptador de vial y los demás residuos siguiendo las indicaciones de su farmacéutico.

No los deseche como residuos domésticos ordinarios.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOEIGHT LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 250 UI CON SOLVENTE**



No desmonte el equipo antes de eliminarlo.

No reutilice el equipo.