

**NOVOSEVEN RT ~~1 mg~~ 50 KUI**  
**Polvo liofilizado para Solución Inyectable 50 KUI con solvente para reconstitución**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**NovoSeven® RT**  
Eptacog alfa (activado)  
Factor VIIa Humano Recombinante  
**1 mg (50 KUI)**  
**2 mg (100 KUI)**  
**5 mg (250 KUI)**  
Polvo y solvente para solución inyectable

|   |                |
|---|----------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE<br>DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL<br>SUBDEPTO. REGISTRO<br>UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS |                |
| 04 NOV 2009   |                |
| Nº Ref.   | 8607/09        |
| Nº Registro:  | B-2113/09      |
| Firma Profesional:  | <i>[Firma]</i> |

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

eptacog alfa (activado) 1 mg por vial (corresponde a 50 KUI/vial)  
eptacog alfa (activado) 2 mg por vial (corresponde a 100 KUI/vial)  
eptacog alfa (activado) 5 mg por vial (corresponde a 250 KUI/vial)

1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales)  
eptacog alfa (activado) es factor de coagulación VIIa recombinante con un peso molecular de aproximadamente 50.000Dalton, producido por ingeniería genética a partir de células de riñón de crías de hámster (células BHK).

**Excipientes:**

Después de la reconstitución 1 ml de la solución contiene 10 mg de sucrosa  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver Listado de excipientes.

**"Este producto contiene sacarosa precaución en pacientes diabéticos".**

**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y solvente para solución inyectable.

Polvo liofilizado blanco. Disolvente: solución transparente, incolora. La solución reconstituída tiene un pH aproximado de 6.0.

**DATOS CLÍNICOS**

**Indicaciones terapéuticas**

NovoSeven está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX > 5 Unidades Bethesda (UB)
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de factor VII
- en pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### **Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia y/o de procesos hemorrágicos.

#### Posología

*Pacientes con Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica*

#### Dosis

NovoSeven debe administrarse cuanto antes después de iniciarse un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 microgramos por kg de peso corporal administrada como inyección en bolo intravenoso.

Después de la dosis inicial de NovoSeven puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

#### Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, el aclaramiento, es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos (ver Propiedades Farmacocinéticas).

#### Intervalo posológico:

Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia.

Si se precisa continuar el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia eficaz el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

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

La administración precoz ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas, de intensidad leve o moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:

1) Dos a tres inyecciones de 90 microgramos por kg de peso administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 microgramos por kg de peso.

2) Una única inyección de 270 microgramos por kg de peso

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas.

No hay experiencia clínica en la administración de una dosis única de 270 µg por kg de peso en pacientes de edad avanzada.

#### Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el hospital donde el paciente es tratado habitualmente. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1-2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 ó 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2-3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL 2

### Procedimiento invasivo / cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y a continuación a intervalos de 2-3 horas durante las primeras 24-48 horas, dependiendo de la intervención practicada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, se debe mantener la administración de la dosis a intervalos de 2-4 horas, durante 6-7 días. A continuación, se puede aumentar el intervalo de dosificación a 6-8 horas durante otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados durante 2-3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

### *Hemofilia adquirida*

#### Dosis e intervalo de dosis

NovoSeven se debe administrar tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada es de 90 µg por kg de peso, administrada mediante inyección en bolo intravenoso.

Después de la dosis inicial de NovoSeven, se pueden administrar otras inyecciones, si se necesitan. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el carácter invasivo de los procedimientos o la cirugía a realizar.

El intervalo tras la dosis inicial debe ser de 2 – 3 horas. Una vez que se ha conseguido el control de la hemostasia, el intervalo de dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas durante tanto tiempo como se considere necesario.

### *Deficiencia de Factor VII*

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

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 15-30 µg por kg de peso corporal administrada cada 4-6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y frecuencia de inyección deben adaptarse individualmente a cada persona.

### *Trombastenia de Glanzmann*

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

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal administrada a intervalos de 2 horas (1,5-2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua.

Para aquéllos pacientes sin resistencia, las plaquetas son la primera línea de tratamiento en la trombastenia de Glanzmann.

### Administración

Reconstituir la solución según se indica en la sección *Instrucciones de uso* y administrar como una inyección en bolo intravenoso a lo largo de 2-5 minutos.

### Monitorización del tratamiento - Pruebas de Laboratorio

No se exige la monitorización del tratamiento con NovoSeven. Los requerimientos de dosificación deben basarse en la gravedad de la hemorragia y la respuesta clínica a la administración de NovoSeven.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Después de la administración de NovoSeven, se ha observado un acortamiento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT), aunque no se ha demostrado ninguna correlación entre el PT y el aPTT y la eficacia clínica de NovoSeven.

### **Contraindicaciones**

La hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas, puede ser una contraindicación para el uso de NovoSeven.

### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento con NovoSeven.

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

Como factor de coagulación recombinante, NovoSeven puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino), existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En estos casos debe considerarse el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

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

En caso de hemorragias graves, el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII ó IX, o si no es posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si no se puede controlar la hemorragia es obligatoria la atención en el hospital. Los pacientes/cuidadores deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de NovoSeven.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de NovoSeven. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos. El riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven es desconocida.

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

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

## **Embarazo y lactancia**

### *Embarazo*

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NovoSeven durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, sobre el desarrollo del parto o el posparto (ver sección *Información de Seguridad preclínica*). **Novo seven debe ser usado en embarazo solo si es claramente necesario.**

### *Lactancia*

No se sabe si rFVIIa se excreta en la leche materna. No se ha estudiado la excreción de factor VIIa recombinante en animales. La decisión de continuar o discontinuar la lactancia durante el uso de NovoSeven debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia en el recién nacido/lactante y los beneficios de la terapia de NovoSeven a la paciente.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Efectos indeseables:**

**Basado en la experiencia post-marketing las reacciones adversas a la droga son raras (< 1 por 1000 dosis estándar).**

**Cuando se analiza por clases órganos y sistemas, las tasa de reacciones adversas a la droga durante el período de postcomercialización, incluyendo reacciones serias y no serias, son como se indica a continuación:**

**Alteraciones sanguíneas y linfáticas, muy raras (<1/10.000), pocos casos de alteraciones coagulopáticas se han reportado. Pacientes con un riesgo aumentado de coagulación intravascular diseminada deben ser cuidadosamente monitoreados.**

**Alteraciones cardíacas: muy raras (<1/10.000), infarto al miocardio, descrito más abajo como "reacciones adversas serias reportadas durante el periodo post comercialización".**

**Alteraciones generales y en el sitio de inyección, raras (>1/10.000, <1/1000) Se ha reportado pérdida de eficacia (respuesta terapéutica disminuida). Es importante que el régimen de dosificación de Novoseven esté de acuerdo con la dosis recomendada. Muy raro (<1/10.000) fiebre. Puede ocurrir en raras ocasiones dolor, especialmente en el sitio de inyección.**

**Investigaciones muy raro (<1/10.000) Se han reportado: aumento de la alaninaminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato dehidrogenasa y niveles de protrombina.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Alteraciones del sistema nervioso Muy raro (<1/10.000) Se han reportado alteraciones cerebrovasculares incluyendo infarto cerebral e isquemia cerebral. Descritos mas abajo como "reacciones adversas serias reportadas durante el periodo post comercialización".

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo Muy raro (<1/10.000) Puede ocurrir rash cutáneo.

Alteraciones vasculares Muy raro (<1/10.000) Se han reportado eventos venosos trombóticos, descritos más abajo como "reacciones adversas serias reportadas durante el periodo post comercialización". Se han reportado incidentes de hemorragia. No se espera que Novoseven precipite una hemorragia, pero una hemorragia pre-existente puede continuar en caso de eficacia insuficiente o un régimen de dosificación no óptimo.

Entre cada grupo de frecuencia, los efectos indeseados están presentados en orden de seriedad decreciente.

Reacciones adversas serias reportadas durante el periodo de post-comercialización incluyen:

- Eventos arteriales trombóticos tales como infarto al miocardio o isquemia, alteraciones cerebrovasculares e infarto intestinal. En la gran mayoría de los casos los pacientes estaban predispuestos a alteraciones trombóticas arteriales ya sea debido a enfermedad subyacente, edad, arterioesclerosis y condiciones médicas concurrentes.
- Eventos venosos trombóticos tales como tromboflebitis, trombosis venosa profunda presencia de embolismo pulmonar relacionado. En la gran mayoría de los casos los pacientes estaban predispuestos a eventos trombóticos venosos debido a factores de riesgo concurrentes. Los pacientes con un riesgo aumentado de alteraciones trombóticas venosas, ya sea debido a condiciones concomitantes, historia previa de eventos trombóticos, inmovilización postquirúrgica o cateterización venosa deben ser cuidadosamente monitoreados.
- Eventos trombóticos en el hígado. En la gran mayoría de los casos los pacientes estaban predispuestos debido a enfermedad hepática o cirugía hepática.

Casos aislados de reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas han sido reportados post comercialización. Pacientes con historia de reacciones alérgicas deben ser cuidadosamente monitoreados.

No ha habido reportes de anticuerpos contra el factor VII en pacientes con hemofilia A o B. Se han reportado aislados casos de pacientes con deficiencia de factor VII que desarrollaron anticuerpos contra el factor VII luego del tratamiento con rFVIIa. Estos pacientes habían sido previamente tratados con plasma humano y/o factor VII derivado del plasma. En dos pacientes los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in Vitro. Pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Novoseven deben ser monitoreados para el posible desarrollo de anticuerpos anti factor VII.

Un caso de edema angioneurótico ha sido reportado espontáneamente en un paciente con Trombastenia de Glanzmann's luego de la administración de rFVIIa.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Reacciones adversas**

Se han conducido estudios en 484 pacientes (incluyendo 4297 episodios de tratamiento) con homofilia A y B, homofilia adquirida, deficiencia de factor VII o trombostenia de Glanzmann que mostraron que las reacciones adversas son comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dado que el número de episodios de tratamiento es menor a 10.000, la menor frecuencia de reacciones adversas posibles a la droga que puede asignarse es rara ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). Las frecuencias de reacciones adversas que se notificaron, incluyendo tanto reacciones graves como no graves, se indican en la tabla siguiente:

|  |   |
|--|---|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                   |   |
| Raros ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                     | Se han informado casos de trastornos de coagulación intravascular diseminada (CID) y hallazgos de laboratorio como aumento del Dímero D y AT-III. Ver <b>Advertencias y precauciones especiales de uso.</b>   |
| <b>Trastornos del sistema inmune</b>                                     |   |
| Raros ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                     | Hipersensibilidad.<br>Ver <b>Advertencias y precauciones especiales de uso.</b>   |
| No conocida  | Reacciones anafilácticas.   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |   |
| Raros ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                     | Dolor de cabeza   |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |   |
| Raros ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                     | Se ha informado de acontecimientos trombóticos arteriales: (infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis de la arteria renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)<br>Se ha informado de acontecimientos trombóticos venosos: (trombosis venosa profunda, trombosis en el sitio de administración intravenosa, embolismo pulmonar, eventos tromboembólicos del hígado incluyendo trombosis de la vena porta, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)<br><br>Angina pectoris |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |   |
| Raros ( $> 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                     | Náusea.   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |   |
| No comunes ( $< 1/1000$ , $< 1/100$ )                                    | Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)<br>Prurito y urticaria.  |
| No conocida  | Enrojecimiento, angioedema  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |   |

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| No comunes (< 1/1000, < 1/100)       | Se ha informado respuesta terapéutica reducida. (*)<br>Piroxia.   |
| Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)        | Reacciones en el sitio de inyección.  |
| No conocida                          | Dolor en el sitio de inyección.   |
| <b>Exploraciones complementarias</b> |   |
| Raros (> 1/10.000, < 1/1.000)        | Se ha informado de un aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina. |

~~Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.~~

~~Las reacciones adversas graves informadas durante el período post-comercialización (no en estudios clínicos) se presentan con una frecuencia no conocida.~~

~~\* Se ha reportado falta de eficacia (respuesta terapéutica reducida). Es importante que se respete el esquema terapéutico recomendado en la sección Dosificación de NovoSeven.~~

~~Los eventos trombóticos arteriales tales en pacientes con hemofilia adquirida tienen una frecuencia común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).~~

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

~~Los eventos trombóticos pueden llevar a paro cardíaco.~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

~~No ha habido informes sobre anticuerpos frente a factor VII en pacientes con hemofilia A o B.~~

~~**Pacientes con deficiencia de factor VII:**~~

~~La formación de anticuerpos contra NovoSeven y FVII es el único evento adverso reportado en los estudios clínicos para este tipo de pacientes (frecuencia común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).~~

~~En 2 casos de entre 5 pacientes con desarrollo de anticuerpos contra NovoSeven y F VII, reportado en estudios clínicos y post-comercialización, los anticuerpos demostraron efecto inhibitorio *in vitro*. Los factores de riesgo pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos, incluyendo tratamiento previo con plasma humano o plasma derivado de factor VII, mutación severa del gen FVII y sobredosis de NovoSeven. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven deben ser monitoreados por anticuerpos del factor VII. (ver Advertencias y precauciones especiales de uso)~~

### Sobredosis

No se ha estudiado la toxicidad a dosis límite de NovoSeven en estudios clínicos.

Se han informado unos pocos casos de sobredosis en pacientes con hemofilia. La única complicación reportada en conexión con sobredosis fue un leve incremento transitorio en la presión sanguínea en un joven de 16 años que recibió 24 mg en lugar de 5.5 mg de FVIIa r.



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

En pacientes con deficiencia del factor VII, en los cuales la dosis recomendada es de 15-30 µg/kg de FVIIa r, se ha asociado un episodio de sobredosis con un evento trombótico (derrame occipital) en una paciente anciana (> 80 años) tratada con 10-20 veces la dosis recomendada.

Adicionalmente, el desarrollo de anticuerpos contra NovoSeven y factor VII se han asociado con una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

El esquema de dosis no debe ser aumentado intencionalmente por sobre las dosis recomendadas, debido a la ausencia de información respecto al riesgo adicional que ello conlleva.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación de la sangre, código ATC: B02B D08.

NovoSeven contiene factor de coagulación VII activado recombinante. El mecanismo de acción incluye la unión del factor VIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el factor IX a factor IXa y el factor X a factor Xa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina produce la activación de las plaquetas y los factores V y VIII en el lugar de la lesión y la formación de un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina. Las dosis farmacológicas de NovoSeven activan el factor X directamente en la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el lugar de la lesión, independientemente del factor tisular. Esto produce la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular. En consecuencia, el efecto farmacodinámico del factor VIIa da lugar a un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina.

El riesgo teórico de activación sistémica del sistema de coagulación en pacientes que padezcan enfermedades subyacentes que les predisponen a CID no puede excluirse totalmente.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *Sujetos sanos*

Las propiedades farmacocinéticas de NovoSeven se han investigado en 35 sujetos sanos caucásicos y japoneses en un ensayo clínico con escalada de dosis, utilizando la prueba de coagulación del FVII. Los sujetos estratificados por sexo y origen étnico, recibieron dosis de 40, 80 y 160 microgramos de NovoSeven por kg de peso corporal y/o placebo (3 dosis cada vez). Los perfiles farmacocinéticos indicaron proporcionalidad respecto a la dosis. La farmacocinética fue similar en los grupos por sexo y origen étnicos. La media del volumen de distribución en el estado estacionario osciló desde 130 a 165 ml/kg, los valores medios de aclaramiento oscilaron desde 33.3 a 37.2 ml/kg·h y el valor medio de la semivida terminal osciló desde 3.9 a 6.0 horas.

#### *Pacientes con Hemofilia A y B con inhibidores*

Las propiedades farmacocinéticas de NovoSeven se han estudiado en 12 pacientes pediátricos (2 - 12 años) y 5 pacientes adultos en estado no hemorrágico, utilizando la prueba del FVIIa.

La proporcionalidad respecto a la dosis se ha establecido en niños para las dosis investigadas de 90 y 180 microgramos por kg de peso corporal, lo cual está en concordancia

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

con los hallazgos previos a dosis más bajas (17.5 – 70 microgramos /kg rFVIIa). El aclaramiento medio fue aproximadamente un 50% más alto en pacientes pediátricos en relación con los adultos (78 frente 53 ml/kg·h), mientras que el valor medio de la semivida terminal se determinó en 2.3 horas para ambos grupos. La media del volumen de distribución en estado estacionario fue de 196 ml/kg en pacientes pediátricos frente a 159 ml/kg en adultos. El aclaramiento parece estar relacionado con la edad, pudiendo aumentar en más de un 50% en pacientes más jóvenes.

#### *Deficiencia de Factor VII*

La farmacocinética de dosis únicas de NovoSeven, 15 y 30 µg por kg de peso corporal, no presentó diferencias significativas entre las dos dosis utilizadas en comparación con los parámetros independientes de la dosis: aclaramiento corporal total (70,8-79,1 ml/kg h), volumen de distribución en estado estacionario (280-290 ml/kg), tiempo medio de permanencia (3,75-3,80 h) y vida media (2,82-3,11 h). La recuperación media *in vivo* en plasma fue de aproximadamente un 20%.

#### *Trombastenia de Glanzmann*

No se ha investigado la farmacocinética de NovoSeven en pacientes con trombastenia de Glanzmann, pero se espera que sea similar a la farmacocinética de los pacientes con hemofilia A y B.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Todos los hallazgos del programa preclínico de seguridad estaban relacionados con el efecto farmacológico de NovoSeven.

#### **DATOS FARMACÉUTICOS**

##### **Lista de excipientes**

##### Polvo

Cloruro sódico

Cloruro cálcico dihidrato

Glicilglicina

Polisorbato 80

Manitol

Sucrosa

Metionina

Acido clorhídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

##### Disolvente

Histidina

Acido clorhídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

#### **Incompatibilidades**

NovoSeven no se debe mezclar con soluciones para perfusión, ni se debe administrar en goteo.

### **Período de validez**

Después de la reconstitución, el producto es estable química y físicamente durante 6 horas a 25°C y 24 horas a 5°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberán ser más de 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **Precauciones especiales de conservación**

- Conservar el polvo y el disolvente por debajo de ~~25°C~~ **30°C**.
- Conservar el polvo y el disolvente protegido de la luz.
- No congelar para evitar daños en el vial de disolvente.
- Para ver las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver la sección

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### **Naturaleza y contenido del envase**

Cada envase de NovoSeven contiene:

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

Los viales de vidrio Tipo I van cerrados con un tapón de goma de clorobutilo, cubierto con una cápsula de aluminio.

Los viales cerrados están equipados con un precinto de seguridad de plástico que está hecho de polipropileno.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### **Instrucciones de Uso**

Utilice siempre una técnica aséptica

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

#### *Reconstitución*

- Los viales del disolvente y el polvo de NovoSeven deben estar a temperatura ambiente cuando se vayan a reconstituir. Retire los capuchones de plástico de los dos viales. No utilice los viales si los capuchones están sueltos o faltan. Limpie los tapones de goma de los viales con la toallita impregnada en alcohol y déjelos secar antes de su uso. Utilice una jeringa desechable de un tamaño apropiado y un adaptador del vial, una aguja de transferencia (20 – 26 G) u otros dispositivos adecuados.
- Coloque el adaptador del vial en el vial de disolvente. Si utiliza una aguja, enrosque la aguja firmemente en la jeringa.
- Tire del émbolo para cargar un volumen de aire equivalente a la cantidad de disolvente en el vial de disolvente (ml equivale a cc en la jeringa).
- Enrosque la jeringa firmemente en el adaptador del vial sobre el vial de disolvente. Si utiliza una aguja, inserte la aguja en el tapón de goma del vial de disolvente. Inyecte el aire en el vial presionando el pulsador hasta que sienta una clara resistencia.
- Sujete la jeringa con el vial de disolvente invertido. Si utiliza una aguja, asegúrese de que la punta de la aguja está en el disolvente. Tire del émbolo para extraer el disolvente y pasarlo a la jeringa.
- Retire el vial de disolvente vacío. Si utiliza un adaptador del vial, incline la jeringa para retirarla del vial.
- Ajuste la jeringa con el adaptador del vial o la aguja al vial de polvo. Si utiliza una aguja, asegúrese de penetrar el centro del disco de goma. Sujete la jeringa ligeramente inclinada

con el vial hacia abajo. Presione el émbolo lentamente para inyectar el disolvente en el vial de polvo.

Asegúrese de que el disolvente no caiga directamente sobre el polvo de NovoSeven ya que esto puede producir espuma.

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

Una vez reconstituida la solución de NovoSeven es incolora y debe inspeccionarse visualmente antes de su administración por si hubiera partículas o signos de decoloración.

**No se debe** de conservar NovoSeven reconstituido en jeringas de plástico.

Se recomienda administrar NovoSeven inmediatamente después de la reconstitución.

#### *Administración*

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

- Si utiliza un adaptador del vial, desenrosque el adaptador del vial con el vial vacío. Si utiliza una aguja, retire la aguja del vial, coloque el capuchón de la aguja y quite la aguja de la jeringa.

- Ahora NovoSeven está listo para inyectar. Busque un lugar adecuado e inyecte lentamente NovoSeven en una vena en un período de 2-5 minutos sin retirar la aguja del lugar de inyección

Deseche de forma segura la jeringa, los viales y cualquier producto que no haya utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL