

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

**NovoSeven RT
MixPro**

1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI) y 5 mg (250 KUI)
polvo y solvente para solución inyectable

Composición cualitativa y cuantitativa

eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución
eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución
eptacog alfa (activado) 5 mg/vial (equivalente a 250 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

1 KUI es igual a 1000 UI (Unidades Internacionales)

Eptacog alfa (activado) es el factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con una masa molecular de aproximadamente 50,000 Daltons, producido por tecnología de ADN recombinante, en células renales 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 la *Lista de excipientes*.

Forma farmacéutica

Polvo y solvente para solución inyectable.

Polvo blanco liofilizado. Solvente: solución transparente e incolora. La solución reconstituida tiene un pH de aproximadamente 6.0

Datos clínicos

Indicaciones terapéuticas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 BU
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- en pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb - IIIa y/o HLA, y con resistencia pasada o presente a transfusiones de plaquetas.

**Posología y método de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Posología

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera tengan una respuesta anamnésica alta

Dosis

NovoSeven RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven RT puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque la eliminación es más rápida en niños que en adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver *Propiedades farmacocinéticas*.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

hemostasia efectiva cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos leves a moderados (incluyendo terapia domiciliaria)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas de articulaciones, musculares y mucocutáneas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 1) De dos a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado, se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 2) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia domiciliaria no debe exceder las 24 horas.

No hay experiencia clínica sobre la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes mayores.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada camino al hospital donde el paciente es tratado generalmente. La siguiente dosis varía dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre dosis puede ser incrementado a 3 horas por 1-2 días. Posteriormente, el intervalo entre dosis puede ser incrementado sucesivamente cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado por 2-3 semanas pero puede prolongarse si está clínicamente justificado.

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 ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas, dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas por 6-7 días. El intervalo entre dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Hemofilia adquirida***Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia domiciliaria)***

NovoSeven RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la gravedad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realice. El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre dosis puede incrementarse sucesivamente cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII***Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación***

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann***Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación***

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1,5-2,5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean resistentes, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Método de administración

Reconstituir la solución como se describe en las instrucciones de uso de NovoSeven RT, y administrar como inyección intravenosa en bolo en un lapso de 2-5 minutos.

NovoSeven RT no deberá ser mezclado con soluciones de infusión o ser dado por goteo.

Monitoreo del tratamiento – pruebas de laboratorio

No se requiere el monitoreo de la terapia con NovoSeven RT. La gravedad de la hemorragia, la condición y la respuesta clínica a la administración de NovoSeven RT deben guiar las necesidades de dosificación. Después de la administración de rFVIIa se ha observado la disminución del tiempo de protrombina (PT) y del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT); sin embargo, no se ha demostrado ninguna

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

correlación entre el PT y el aPTT y la eficacia clínica de rFVIIa.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa, o a cualquiera de los excipientes mencionados en la *Lista de excipientes*, o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar eventos tromboticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven RT . Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, neonatos, o pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

Debido a que el factor de coagulación VIIa recombinante NovoSeven RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento i.v. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

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

Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven RT .

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven RT . Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

análisis de anticuerpos. Se ha informado sobre trombosis en pacientes con deficiencia de FVII que reciben NovoSeven RT durante la cirugía, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven RT no se conoce, ver *Propiedades farmacodinámicas*.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa o deficiencia de sucrasa-isomaltasa no deben utilizar este medicamento.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce. El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. La experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es, sin embargo, limitada.

Con base en un estudio no-clínico (ver *Datos de Seguridad Preclínica*) no se recomienda combinar rFVIIa y rFXIII.

No hay datos clínicos disponibles de la interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia*Embarazo*

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven RT durante el embarazo. Los datos con un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales, relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver *Datos de Seguridad preclínica*.

Lactancia

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven RT tomando en cuenta el beneficio de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven RT para la madre.

Fertilidad

Datos disponibles a partir de estudios no clínicos tanto como de post-comercialización no indican que el rFVIIa tenga un efecto dañino sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

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

Reacciones Adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al fármaco tanto graves como no graves están enlistadas por clases de sistemas de órganos, a continuación.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorio relacionados, incluyendo niveles elevados del D-dímero y niveles disminuidos de AT, ver *Advertencias y precauciones especiales para el uso*
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad; (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para el uso*)

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicas arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección i.v., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos, incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

- Trombos intracardiacos

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Rash (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)
- Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

- Rubefacción
- Angioedema

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)****Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Disminución de la respuesta a la terapia*
- Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Incremento en los productos de degradación de fibrina
- Incremento en la Alanina aminotransferasa, Fosfatasa alcalina, Lactato deshidrogenasa y Protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven RT cumpla con la posología recomendada según se establece en la *Posología*. Los eventos Tromboembólicos pueden conducir al paro cardíaco.

Pacientes con hemofilia adquirida

Ensayos clínicos conducidos en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, mostraron que ciertas reacciones adversas fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis de venas profundas), angina de pecho, náusea, pirexia, rash eritematoso e investigación de incrementados niveles de productos de degradación de fibrina.

Formación de anticuerpos inhibitorios

En la experiencia clínica y después de la comercialización, no han habido informes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha informado sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores a NovoSeven RT en un registro

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

observacional post - comercialización de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

La formación de anticuerpos contra NovoSeven RT y contra FVII es la única reacción adversa al fármaco reportada en estos estudios clínicos en pacientes con deficiencia de factor VII expuestos a NovoSeven RT (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos los anticuerpos presentaron un efecto inhibitorio *in vitro*. Los factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos, incluyendo tratamiento previo con plasma y/o con factor VII derivado de plasma humano, mutación severa del gen FVII y sobredosis de NovoSeven RT, estuvieron presentes. En los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven RT se deben monitorear los anticuerpos contra el factor VII, ver *Advertencias y precauciones especiales para el uso*.

Eventos tromboembólicos

Cuando NovoSeven RT es administrado a pacientes para indicaciones fuera de las aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Un riesgo más alto de eventos adversos trombo-embólicos arteriales (ver *Reacciones adversas; Desórdenes vasculares*) (5.3% en pacientes tratados con NovoSeven RT versus 2.8% en pacientes tratados con placebo) ha sido demostrado en un meta-análisis de datos combinados procedentes de estudios controlados con placebo, conducidos para indicaciones fuera de las aprobadas, en varios escenarios clínicos, teniendo cada uno de estos características del paciente distintas y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacentes. La seguridad y la eficacia de NovoSeven RT no han sido establecidas para indicaciones fuera de las aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven RT.

Sobredosis

La toxicidad limitante de la dosis de NovoSeven RT no ha sido investigada en estudios clínicos.

Algunos casos de sobredosis han sido reportados en pacientes con hemofilia. La única complicación reportada en conexión con una sobredosis fue un ligero incremento transitorio en la presión arterial, en un paciente de 16 años de edad, que estaba recibiendo 24 mg rFVIIa, en lugar de 5,5 mg.

No se han reportado casos de sobredosis en pacientes con hemofilia adquirida o con trombostenia de Glanzmann.

En pacientes con deficiencia de factor VII, para quienes la dosis recomendada es de 15-30 μg de rFVIIa/kg, un episodio de sobredosis fue asociado con un evento trombótico (infarto occipital) en un adulto mayor (> 80 años) paciente masculino tratado con 10-20 veces la dosis recomendada. Además, el desarrollo de anticuerpos contra NovoSeven RT y FVII ha sido asociado con una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

El esquema de dosificación no debe ser intencionalmente incrementado por arriba de las dosis recomendadas debido a la falta de información sobre el riesgo adicional en que se pueda incurrir.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)****Propiedades farmacológicas****Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación sanguínea, ATC código: B02BD08

NovoSeven RT contiene factor de coagulación VII recombinante activado. El mecanismo de acción incluye la unión del factor VIIa con el factor del tejido expuesto. Este complejo activa el factor IX a factor IXa y al factor X a factor Xa, conduciendo a la conversión inicial de pequeñas cantidades de protrombina a trombina. La trombina conduce a la activación de las plaquetas de los factores V y VIII, en el sitio de la lesión y a la formación del tapón hemostático, convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. Las dosis farmacológicas de NovoSeven RT activan el factor X directamente en la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el sitio de la lesión, independientemente del factor tisular. Esto resulta en la conversión de protrombina a grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular.

En consecuencia, el efecto farmacodinámico del factor VIIa produce un incremento en la formación local del factor Xa, trombina y fibrina.

El riesgo teórico para el desarrollo de la activación sistémica del sistema de coagulación en pacientes que sufren enfermedades subyacentes, que los predisponen a CID, no puede ser totalmente excluido.

En un registro observacional (F7HAEM-3578) que cubrió sujetos con deficiencia congénita de FVII, 3 de 91 pacientes en cirugía experimentaron eventos tromboembólicos.

Propiedades farmacocinéticas**Sujetos sanos**

Usando el ensayo de coagulación del FVII, la farmacocinética de NovoSeven RT fue investigada en 35 sujetos sanos, caucásicos y japoneses, en un estudio de aumento de dosis. Los sujetos fueron estratificados de acuerdo al sexo y al grupo étnico, y se les administró una dosis de 40, 80 y 160 µg de NovoSeven RT por kg de peso corporal y/o placebo (3 dosis cada uno). Los perfiles farmacocinéticos indicaron proporcionalidad de la dosis. La farmacocinética fue similar en todos los grupos de sexo y étnicos. El volumen de distribución promedio en el estado de equilibrio osciló de 130 a 165 mL/kg, los valores de depuración promedio oscilaron de 33,3 a 37,2 ml/h × kg, y el promedio de vida media terminal osciló de 3,9 a 6,0 horas.

Hemofilia A y B con inhibidores

Usando el ensayo de FVIIa, las propiedades farmacocinéticas de NovoSeven RT fueron estudiadas en 12 pacientes pediátricos (2-12 años) y cinco pacientes adultos sin hemorragia. La proporcionalidad de la dosis fue establecida en niños para las dosis investigadas de 90 y 180 µg por kg de peso corporal, lo que está de acuerdo con los hallazgos anteriores con dosis más bajas (17,5-70 µg de rFVIIa/kg). La depuración promedio fue aproximadamente 50% más alta en pacientes pediátricos en comparación con los adultos (78 versus 53 ml/h × kg), mientras que la vida

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)**

media terminal promedio fue determinada en 2.3 horas, en ambos grupos. El volumen de distribución promedio, en el estado de equilibrio fue 196 mL/kg, en pacientes pediátricos versus 159 mL/kg en adultos. La depuración parece estar relacionada con la edad; por lo tanto, en pacientes más jóvenes la depuración puede incrementarse por más del 50%.

Deficiencia de Factor VII

La farmacocinética de una sola dosis de rFVIIa, 15 y 30 µg por kg de peso corporal, no presentó una diferencia significativa entre las dos dosis usadas, con respecto a los parámetros independientes de la dosis: depuración corporal total (70,8-79,1 ml/h × kg), volumen de distribución en el estado de equilibrio (280-290 ml/kg), tiempo de residencia promedio (3,75-3,80 h), y vida media (2,82-3,11 h). El recobro plasmático promedio *in vivo* fue de aproximadamente 20%.

Trombastenia de Glanzmann

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

Datos de seguridad preclínica

Todos los hallazgos del programa de seguridad preclínica estuvieron relacionados con el efecto farmacológico del rFVIIa.

Un efecto potencial sinérgico del tratamiento combinado con rFXIII y rFVIIa en un modelo cardiovascular avanzado en simio *cynomolgus* dio como resultado una farmacología exagerada (trombosis y la muerte) en un nivel más bajo de la dosis que al administrar los compuestos individuales

Datos farmacéuticos**Lista de excipientes***Polvo*

Cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidratado, glicilglicina, polisorbato 80, manitol, sucrosa, metionina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Solvente

Histidina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para inyectables.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)****Incompatibilidades**

NovoSeven RT no debe mezclarse con soluciones para infusión ni debe ser administrado por goteo.

Vida útil

Después de la reconstitución, la estabilidad química y física ha sido demostrada por 6 horas a 25°C y por 24 horas a 5°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento, antes de usarlo, son responsabilidad del usuario, y no debe ser por más de 24 horas a 2°C-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones controladas y validadas de asepsia.

Precauciones especiales para el almacenamiento

- Almacenar el polvo y el solvente a menos de 25°C
- Almacenar el polvo y el solvente protegido de la luz
- No congelar para evitar dañar la jeringa prellenada
- Consulte las condiciones de almacenamiento del producto medicinal reconstituido en *Vida Útil*.

Naturaleza y contenido del empaque

El empaque de NovoSeven RT contiene:

- 1 vial con polvo blanco para solución inyectable
- 1 jeringa prellenada con solvente para reconstitución
- 1 émbolo
- 1 adaptador de vial

El empaque de NovoSeven RT contiene:

Vial de vidrio Tipo I cerrado con tapón de hule de clorobutilo, tapado con un casquillo de aluminio. El vial cerrado incluye una tapa snap-off de polipropileno que evidencia la integridad del cierre.

Cánula de vidrio Tipo I con un sostenedor de polipropileno y un pistón de hule de bromobutilo. La tapa de hule de la jeringa es de bromobutilo y tiene un sello de polipropileno que evidencia la integridad del cierre.

Émbolo: hecho de polipropileno

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

No todas las presentaciones pueden estar comercializadas.

Titular de la licencia de comercialización

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

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

© 2014
Novo Nordisk A/S

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)****Instrucciones de uso de NovoSeven RT****LEA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE USAR NOVOSEVEN RT**

NovoSeven RT se suministra como un polvo. Antes de la inyección (administración) se debe reconstituir con el solvente suministrado en la jeringa. El solvente es una solución de histidina. NovoSeven RT reconstituido se debe inyectar en la vena (inyección intravenosa). El equipo incluido en este envase está diseñado para reconstituir e inyectar NovoSeven RT .

Usted también necesitará un equipo de infusión (sonda y aguja mariposa), toallitas con alcohol estériles, gasas y apósitos adhesivos. Estos dispositivos no se incluyen en el envase de NovoSeven RT .

No utilice este equipo si su médico o enfermera no le han brindado la capacitación correspondiente.

Siempre lávese las manos y asegúrese de que el área alrededor suyo esté limpia.

Es importante que **use una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica)** cuando prepare e inyecte el medicamento directamente en una vena. La técnica inadecuada puede introducir gérmenes que pueden infectar la sangre.

Solo abra el equipo cuando usted esté listo para utilizarlo.

No use el equipo si se cayó o si está dañado. En su lugar, use un envase nuevo.

No use el equipo después de la fecha de caducidad. En su lugar, use un envase nuevo. La fecha de caducidad está impresa después de 'Caducidad' en la caja, en el vial, en el adaptador de vial y en la jeringa prellenada.

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

No deseche ninguno de los elementos hasta que haya inyectado la solución reconstituida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

Este equipo solo debe utilizarse una vez.

Contenido

El envase contiene:

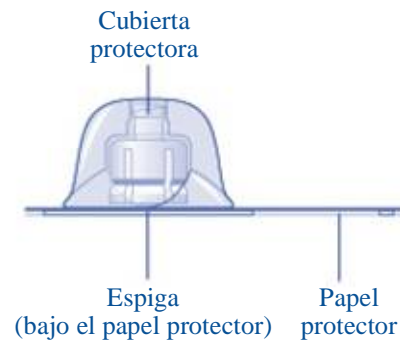
- 1 vial con polvo NovoSeven RT
- 1 adaptador de vial
- 1 jeringa prellenada con solvente
- 1 émbolo (ubicado debajo de la jeringa)

Resumen

Vial con polvo NovoSeven® RT



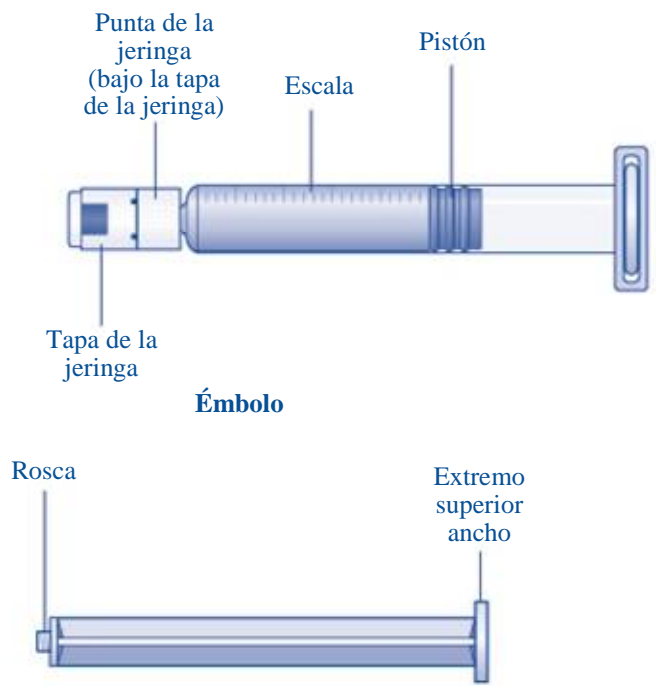
Adaptador de vial



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

Jeringa prellenada con solvente



Punta de la jeringa (bajo la tapa de la jeringa)

Tapa de la jeringa

Émbolo

Escala

Pistón

Rosca



Extremo superior ancho

1. Prepare el vial y la jeringa

- Saque el número de envases de NovoSeven RT que necesita.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

<ul style="list-style-type: none">• Compruebe la fecha de caducidad.• Compruebe el nombre, concentración y color del envase, para asegurarse de que contiene el producto correcto.• Lávese las manos y séquelas bien con una toalla limpia o al aire.• Saque el vial, el adaptador de vial y la jeringa prellenada de la caja. Deje el émbolo intacto en la caja.• Haga que el vial y la jeringa prellenada alcancen temperatura ambiente (no superior a los 37 °C). Puede hacerlo sosteniéndolos en las manos hasta que sienta que están a la misma temperatura que sus manos.• No use ningún otro método para calentar el vial y la jeringa prellenada.	 <p>Diagram A shows two hands. The left hand holds a small vial with a white stopper. The right hand holds a pre-filled syringe with a blue plunger. A blue letter 'A' is in the top left corner of the diagram.</p>
<ul style="list-style-type: none">• Retire la tapa plástica del vial. Si la tapa plástica está suelta o falta, no use el vial.• Limpie el tapón de goma con una toallita con alcohol estéril y déjelo secar al aire durante unos segundos antes de usar para asegurarse de que esté tan libre de gérmenes como sea posible.• No toque el tapón de goma con los dedos ya que podría transferirle gérmenes.	 <p>Diagram B shows a hand holding a vial. A blue arrow points upwards from the top of the vial, indicating the direction of the cleaning action. A blue letter 'B' is in the top left corner of the diagram.</p>

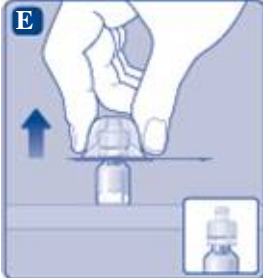

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

<p>2. Coloque el adaptador de vial</p> <ul style="list-style-type: none">• Retire el papel protector del adaptador de vial. <p>Si el papel protector no está completamente sellado o está dañado, no utilice el adaptador de vial.</p> <p>No saque el adaptador de vial de la cubierta protectora con los dedos. Si toca la espiga del adaptador de vial, podría transferirle gérmenes desde sus dedos.</p>	
<ul style="list-style-type: none">• Coloque el vial sobre una superficie plana y sólida.• Dé vuelta la cubierta protectora y encaje el adaptador de vial sobre el frasco. <p>Una vez unidos, no retire del vial el adaptador de vial.</p>	
<ul style="list-style-type: none">• Presione suavemente la cubierta protectora con los dedos pulgar e índice, tal como se muestra en el dibujo. <p>Retire la cubierta protectora del adaptador de vial.</p> <p>No levante del vial el adaptador de vial cuando retire la cubierta protectora.</p>	

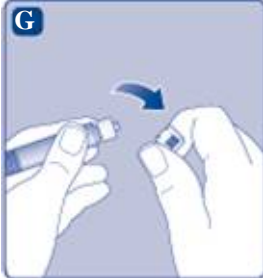


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

	
<p>3. Coloque el émbolo en la jeringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tome el émbolo por el extremo superior ancho y sáquelo de la caja. No toque los lados de la rosca del émbolo. Si toca los lados o la rosca, podría transferirle gérmenes desde sus dedos. <p>Inmediatamente conecte el émbolo a la jeringa haciéndolo girar en el sentido de las agujas del reloj en el pistón dentro de la jeringa prellenada hasta que note resistencia.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire la tapa de la jeringa prellenada doblándola hacia abajo hasta que se rompa la perforación. <p>No toque la punta de la jeringa ubicada bajo la tapa de la jeringa. Si toca la punta de la jeringa, podría transferirle los gérmenes de sus dedos.</p> <p>Si la tapa de la jeringa está suelta o falta, no use la jeringa prellenada.</p>	



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

	
<ul style="list-style-type: none">• Enrosque firmemente la jeringa prellenada en el adaptador de vial hasta que note resistencia.	
<p>4. Reconstituya el polvo con el disolvente</p> <ul style="list-style-type: none">• Sujete la jeringa prellenada ligeramente inclinada con el vial hacia abajo.• Presione el émbolo hasta inyectar todo el solvente en el vial.	



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga el émbolo presionado y gire el vial cuidadosamente hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial, ya que esto puede producir espuma. • Revise la solución reconstituida. Esta debe ser incolora. Si observa partículas o cambio de color, no la utilice. En ese caso utilice un envase nuevo. 	
<p>Una vez reconstituido, use NovoSeven RT inmediatamente para evitar infecciones.</p> <p>No almacene la solución reconstituida sin consultar a su médico o enfermera.</p> <p> Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos de la A a la J con viales, adaptadores de vial y jeringas prellenadas adicionales, hasta que alcance la dosis requerida.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga el émbolo presionado a fondo. • Dé vuelta a la jeringa con el vial boca abajo. 	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

<ul style="list-style-type: none"> • Deje de presionar el émbolo y deje que éste se devuelva solo mientras la solución reconstituida pasa a la jeringa. • Tire del émbolo ligeramente hacia abajo para extraer toda la solución reconstituida hacia la jeringa. • En caso de que solo necesite parte de la solución reconstituida, use la escala de la jeringa para ver la cantidad de solución que va a extraer, tal como se lo enseñó el médico o la enfermera. • Si, en algún momento, hubiese demasiado aire en la jeringa, inyecte el aire de vuelta al vial. • Mientras sostiene el vial boca abajo, golpee la jeringa con suavidad para que el aire suba hasta la parte superior. • Presione el émbolo lentamente hasta que no quede ninguna burbuja de aire. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Desenrosque el adaptador de vial junto con el vial. • No toque la punta de la jeringa. Si toca la punta de la jeringa, podría transferirle gérmenes desde sus dedos. 	

Inyección de NovoSeven RT con la jeringa prellenada a través de los conectores sin aguja para catéteres intravenosos (IV)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

Precaución: La jeringa prellenada está fabricada en vidrio y diseñada para ser compatible con los conectores luer-lock estándar. Algunos conectores sin aguja con una espiga interna son incompatibles con la jeringa prellenada. Esta incompatibilidad puede impedir la administración del fármaco o causar un daño en el conector sin aguja.

Siga las instrucciones de uso del conector sin aguja. La administración a través de un conector sin aguja puede requerir la extracción de la solución reconstituida a una jeringa plástica estéril luer-lock de 10 ml. Esto se debe hacer justo después del paso J.

5. Inyecte la solución reconstituida

NovoSeven RT está ahora listo para inyectarse en una vena.

- Inyecte la solución reconstituida según las instrucciones de su médico o enfermera.
- Inyecte lentamente durante 2 a 5 minutos.

Inyección de la solución mediante un dispositivo de acceso venoso central (CVAD, por sus siglas en inglés) como un catéter venoso central o un puerto subcutáneo:

- Use una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Siga las instrucciones para el uso correcto del conector y el CVAD que le den su médico o enfermera.
- La inyección en un CVAD puede requerir el uso de una jeringa plástica estéril de 10 ml para extraer la solución reconstituida.
- Si la línea del CVAD debe limpiarse antes o después de inyectar NovoSeven RT, use solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml para inyección.

Eliminación

- **Después de la inyección, deseche de forma segura** la jeringa junto con el equipo de infusión, el vial con el adaptador de vial, el NovoSeven RT que no haya utilizado y otros residuos según las instrucciones de su médico o enfermera.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVOSEVEN RT MIXPRO 2 mg (100 KUI), RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)

- No lo tire junto con la basura doméstica.



No desarme el equipo antes de desecharlo.

No reutilice el equipo.