1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NovoSeven® RT 2 mg (100 KUI) polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NovoSeven® RT 2 mg (100 KUI)

NovoSeven® RT es una presentación de polvo y disolvente para solución inyectable que contiene 2 mg de eptacog alfa (activado) por vial (corresponde a 100 KUI/vial).

1 KUI es igual a 1.000 UI (Unidades Internacionales).

Eptacog alfa (activado) es factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) con un peso molecular de aproximadamente 50.000 Daltons, producido en células de riñón de crías de hámster (células BHK) mediante tecnología del ADN recombinante.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo liofilizado blanco. Disolvente: solución transparente, incolora. La solución reconstituida tiene un pH de aproximadamente 6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NovoSeven® RT 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 trombastenia de Glanzmann con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas o donde las plaquetas no están fácilmente disponibles.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia.

4.2 Posología y forma de administración

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

En el manejo de la hemorragia posparto grave se debe consultar a expertos multidisciplinarios apropiados. Además de obstetras, esto incluye anesestesiólogos, especialistas en cuidados intensivos y/o hematólogos. Las prácticas de manejo estándar deben permanecer implementadas, según los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y un recuento de plaquetas para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven® RT.

Posología

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

Dosis

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

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT 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.

Población pediátrica

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque 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 sección 5.2).

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 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de 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 a moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:

- 1) Dos a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso.
- 2) Una única inyección de 270 µg por kg de peso.

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas. Se puede considerar el tratamiento continuado en el domicilio sólo después de la consulta con el centro de tratamiento de la hemofilia.

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 o 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.

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 un máximo de 2 - 3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosis

NovoSeven® RT 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® RT, 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 o 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, en adultos y niños 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.

Población pediátrica

Se ha recogido la limitada experiencia clínica en la profilaxis a largo plazo en la población pediátrica menor de 12 años de edad, con un fenotipo clínico grave (ver sección 5.1).

La dosis y la frecuencia de las inyecciones para la profilaxis deben basarse en la respuesta clínica y 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 aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas es la primera línea de tratamiento en la trombostenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

Rango de dosificación e intervalo de dosificación

Para el tratamiento de hemorragias se recomienda una dosis de 60 - 90 µg por kg de peso corporal administrado como inyección en bolo intravenoso. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica individual de cada paciente.

Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se pueda administrar una segunda dosis después de 30 minutos.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. Administrar la solución 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® RT. Los requerimientos de dosificación deben basarse en la gravedad de la hemorragia y la respuesta clínica a la administración de NovoSeven® RT.

Después de la administración de rFVIIa, 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 rFVIIa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes posoperados, a mujeres embarazadas o durante el parto, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada (CID). En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con NovoSeven® RT en relación con el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las condiciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo tromboembólico; y en particular al riesgo tromboembólico venoso asociado a la administración de NovoSeven® RT (ver sección 4.8).

Como el factor de coagulación VIIa recombinante NovoSeven® RT puede contener trazas 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, se debe considerar 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 o 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® RT.

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® RT. 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. Se han notificado casos de trombosis en pacientes con deficiencia del FVII que recibieron NovoSeven® RT durante una intervención quirúrgica, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® RT se desconoce (ver sección 5.1).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones ricas en actividad fibrinolítica, tales como la cavidad bucal. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y terapia con rFVIIa es limitada.

En base a los datos de un estudio no clínico (ver sección 5.3) no se recomienda combinar rFVIIa y rFXIII. No hay datos clínicos disponibles sobre la interacción entre rFVIIa y rFXIII.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante. Los estudios en animales no

indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el posparto (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si rFVIIa se excreta por la leche materna. No se ha estudiado en animales si rFVIIa se excreta por la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con NovoSeven® RT se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos así como los datos de los estudios poscomercialización no indican que el rFVIIa tenga un efecto perjudicial sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son disminución de la respuesta terapéutica, pirexia, exantema, acontecimientos tromboembólicos venosos, prurito y urticaria. Estas reacciones se presentan como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla resumen de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas (poscomercialización). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Solo las reacciones adversas poscomercialización notificadas (es decir, no en ensayos clínicos) se presentan con una frecuencia “no conocida”.

Los ensayos clínicos llevados a cabo en 484 pacientes (que incluyen 4297 episodios tratados) con hemofilia A y B, hemofilia adquirida, deficiencia del factor VII o trombostenina de Glanzmann han mostrado que las reacciones adversas al medicamento son frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dado que el número total de episodios tratados en ensayos clínicos es inferior a 10.000, la menor frecuencia posible de reacciones adversas al medicamento que se puede asignar es rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes son pirexia y exantema (poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y las reacciones adversas más graves incluyen acontecimientos tromboembólicos venosos (poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y acontecimientos tromboembólicos arteriales (raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las frecuencias de las reacciones adversas tanto graves como no graves se enumeran de acuerdo a las clasificaciones de órganos del sistema en la siguiente tabla.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas (poscomercialización)

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia No Conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		<ul style="list-style-type: none"> - Coagulación intravascular diseminada (ver sección 4.4) - Resultados analíticos relacionados, que incluyen niveles aumentados de Dímero D y niveles disminuidos de AT (ver sección 4.4) - Coagulopatía 	
Trastornos gastrointestinales		<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas 	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la respuesta terapéutica* - Pirexia 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción en el lugar de inyección, que incluye dolor en el lugar de inyección 	
Trastornos del sistema inmunológico		<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad (ver las secciones 4.3 y 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción anafiláctica
Exploraciones complementarias		<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de productos de degradación de la fibrina - Aumento de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina 	
Trastornos del sistema nervioso		<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea 	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> - Exantema (como dermatitis alérgica y exantema eritematoso) - Prurito y urticaria 		<ul style="list-style-type: none"> - Rubefacción - Angioedema

Trastornos vasculares	- Acontecimientos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, trombosis en el lugar de inyección, embolia pulmonar, acontecimientos tromboembólicos en el hígado que incluyen trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)	- Acontecimientos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal) - Angina de pecho	- Trombos intracardiacos
-----------------------	---	--	--------------------------

* Se han notificado casos de falta de eficacia (disminución de la respuesta terapéutica). Es importante que la pauta posológica de NovoSeven® RT cumpla las recomendaciones posológicas recogidas en la sección 4.2.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Formación de anticuerpos inhibidores

Durante el periodo poscomercialización, no se ha notificado la formación de anticuerpos inhibidores frente a NovoSeven® RT o frente a FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha notificado el desarrollo de anticuerpos inhibidores a NovoSeven® RT en un registro observacional de pacientes con deficiencia congénita de FVII en el periodo poscomercialización.

La única reacción adversa notificada en los ensayos clínicos en pacientes con deficiencia de factor VII es la formación de anticuerpos frente a NovoSeven® RT y FVII (frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio *in vitro*. Estaban presentes factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Se debe monitorizar a los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT en busca de anticuerpos frente al factor VII (ver sección 4.4).

Acontecimientos tromboembólicos- arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes para indicaciones no autorizadas, son frecuentes los acontecimientos tromboembólicos arteriales ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha realizado un meta-análisis con datos de ensayos controlados con placebo llevados a cabo fuera de las indicaciones actualmente autorizadas, en distintos ámbitos clínicos, cada uno con pacientes de distintas características y por lo tanto con distintos perfiles de riesgo subyacentes. Este análisis ha mostrado que existe un riesgo mayor de sufrir eventos tromboembólicos arteriales (5,6% en pacientes tratados con NovoSeven® RT versus 3,0% en pacientes que recibieron placebo). (Ver tabla: Trastornos vasculares).

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

Los acontecimientos tromboembólicos pueden dar lugar a parada cardíaca.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Ensayos clínicos llevados a cabo en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, mostraron que ciertas reacciones adversas fueron notificadas más frecuentemente (1% en base a los episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, exantema eritematoso y niveles elevados de los productos de degradación de la fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En un ensayo clínico aleatorizado abierto, se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven® RT (dosis media de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven® RT; no se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En 4 estudios no intervencionales, se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven® RT (rango de dosis media 63-105 µg/kg) y acontecimientos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven® RT.

Para conocer los factores que contribuyen al riesgo tromboembólico asociado con el embarazo y la hemorragia posparto grave, ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al siguiente correo electrónico io-balat-clat-safety@novonordisk.com.

4.9 Sobredosis

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

Se han notificado cuatro casos de sobredosis en pacientes con hemofilia a lo largo de 16 años. La única complicación notificada relacionada con una sobredosis fue un aumento de la presión sanguínea leve y transitorio en un paciente de 16 años que recibió 24 mg de rFVIIa en vez de 5,5 mg.

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

En pacientes con deficiencia de factor VII, para los cuales la dosis recomendada es 15 - 30 µg/kg de rFVIIa, se ha asociado un acontecimiento trombótico (infarto occipital) a una sobredosis en un paciente varón de edad avanzada (> 80 años), al que se le trató con 10 - 20 veces la dosis recomendada. Además, la formación de anticuerpos frente a NovoSeven® RT y a FVII se ha asociado a una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

No se debe aumentar la dosis por encima de las dosis recomendadas dada la falta de información sobre los riesgos adicionales que podría suponer.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación de la sangre, código ATC: B02BD08.

Mecanismo de acción

NovoSeven® RT 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® RT 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.

Efectos farmacodinámicos

El efecto farmacodinámico del factor VIIa da lugar a un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina.

El tiempo hasta la actividad coagulante máxima después de la administración de NovoSeven® RT fue de aproximadamente 10 minutos en sujetos sanos y pacientes con hemofilia.

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.

Eficacia clínica y seguridad

Deficiencia congénita de FVII

En un registro observacional (F7HAEM-3578), que abarca a sujetos con deficiencia congénita de FVII, la mediana de la dosis para la profilaxis a largo plazo frente a hemorragias en 22 pacientes pediátricos (menores de 12 años de edad) con deficiencia de Factor VII y un fenotipo clínico grave fue de 30 µg/kg (intervalo de 17 µg/kg a 200 µg/kg, la dosis utilizada con mayor frecuencia fue 30 µg/kg en 10 pacientes) con una mediana de la frecuencia de la dosis de 3 dosis por semana (intervalo de 1 a 7; la frecuencia de la dosis más a menudo reportada fue de 3 por semana en 13 pacientes).

En el mismo registro 3 de 91 pacientes quirúrgicos experimentaron acontecimientos tromboembólicos.

Trombastenia de Glanzmann

Un registro observacional (F7HAEM-3521) incluyó 133 sujetos con trombastenia de Glanzmann tratados con NovoSeven® RT. La mediana de la dosis por infusión para el tratamiento de 333 episodios de sangrado fue de 90 µg/kg (rango: 28 a 450 µg/kg). Se utilizó NovoSeven® RT en 157 procedimientos quirúrgicos, con una mediana de la dosis de 92 µg/kg (hasta 270 µg/kg). El tratamiento con NovoSeven® RT, solo o en combinación con antifibrinolíticos y/o plaquetas, se definió como efectivo cuando se había detenido el sangrado durante al menos 6 horas. Las tasas de eficacia fueron 81% y 82% respectivamente, en pacientes con transfusiones de plaquetas refractarias positivas o negativas, y 77% y 85% respectivamente, en pacientes con una prueba positiva o negativa de anticuerpos a plaquetas. El estado positivo indica, al menos, una prueba positiva en alguna admisión.

Hemorragia posparto grave

La eficacia y seguridad de NovoSeven® RT se evaluó en 84 mujeres con hemorragia posparto grave en un ensayo clínico abierto y multicéntrico. Las pacientes fueron aleatorizadas al tratamiento con una dosis única de 60 µg/kg de NovoSeven® RT (además del estándar de atención; N=42) o a la terapia de referencia (estándar de atención solo; N=42), tras el fracaso de los uterotónicos (sulproston). Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y el tratamiento de la hemorragia posparto antes de la aleatorización. El fibrinógeno y el ácido tranexámico formaban parte del tratamiento estándar. Se disponía de información sobre el uso de fibrinógeno/ácido tranexámico de aproximadamente el 57% de las pacientes del grupo de NovoSeven® RT y del 43% de las pacientes del grupo de referencia. De estas, alrededor del 40% de las pacientes de ambos grupos

recibieron fibrinógeno y/o ácido tranexámico. Se consideró que el sangrado había cesado (es decir, éxito del tratamiento) si el flujo sanguíneo estimado disminuía a menos de 50 ml por 10 minutos dentro de los 30 minutos posteriores a la aleatorización. Si el sangrado no estaba controlado o era intratable, se consideraron procedimientos invasivos.

En el análisis primario, menos mujeres en el grupo de NovoSeven® RT (21 frente a 35) se sometieron al menos a un procedimiento de embolización y/o ligadura en comparación con el grupo de referencia, lo que corresponde a una reducción relativa estadísticamente significativa del 40% en el riesgo para el grupo de NovoSeven® RT en comparación con el grupo de referencia (riesgo relativo = 0,60 (intervalo de confianza del 95%: 0,43 - 0,84, p=0,0012)).

En el grupo de referencia, 8 de las 42 pacientes recibieron NovoSeven® RT tardío como tratamiento compasivo en un intento de evitar la histerectomía de rescate, que tuvo éxito en 2 casos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Sujetos sanos

Distribución, eliminación y linealidad

Las propiedades farmacocinéticas de rFVIIa 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 µg de rFVIIa por kg de peso corporal (3 dosis) y/o placebo. La farmacocinética fue similar en los grupos por sexo y origen étnico.

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/h×kg.

El valor medio de la semivida terminal osciló desde 3,9 a 6,0 horas.

Los perfiles farmacocinéticos indicaron proporcionalidad respecto a la dosis.

Hemofilia A y B con inhibidores

Distribución, eliminación y linealidad

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

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 medio fue aproximadamente un 50% más alto en pacientes pediátricos en relación con los adultos (78 frente a 53 ml/h×kg), mientras que el valor medio de la semivida terminal se determinó en 2,3 horas para ambos grupos. El aclaramiento parece estar relacionado con la edad, pudiendo aumentar en más de un 50% en pacientes más jóvenes.

En niños la proporcionalidad de la dosis se estableció para las dosis investigadas de 90 y 180 µg por kg de peso corporal, lo cual está en concordancia con los hallazgos previos a dosis más bajas (17,5 - 70 µg/kg de rFVIIa).

Deficiencia de Factor VII

Distribución y eliminación

La farmacocinética de dosis únicas de rFVIIa, 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: Volumen de distribución en estado estacionario (280 - 290 ml/kg), vida media (2,82 - 3,11 h), aclaramiento corporal total (70,8 - 79,1 ml/h×kg) y tiempo medio de permanencia (3,75 - 3,80 h).

La recuperación media *in vivo* en plasma fue de aproximadamente un 20%.

Trombastenia de Glanzmann

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

Hemorragia posparto grave

No se ha investigado la farmacocinética de NovoSeven® RT en pacientes con hemorragia posparto grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Un efecto sinérgico potencial del tratamiento combinado de rFXIII y rFVIIa en un modelo cardiovascular avanzado en un mono cynomolgus dio lugar a una farmacología exacerbada (trombosis y muerte) a un nivel de dosis inferior que al administrar los compuestos de forma individual.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Cloruro de sodio
Cloruro de calcio dihidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Manitol
Sacarosa
Metionina
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente

Histidina
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

NovoSeven® RT no debe mezclarse con soluciones para perfusión ni se debe administrar en goteo.

6.3 Período de validez

El tiempo de validez del producto una vez envasado para su comercialización es de 2 años si el producto se conserva por debajo de 30 °C.

En vial

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. La solución reconstituida debe conservarse en el vial.

En jeringa (de polipropileno, 50 ml) solo en ámbito hospitalario

La reconstitución se debe realizar en condiciones asépticas controladas y validadas por personal formado adecuadamente. Bajo estas condiciones, el producto es estable química y físicamente durante 24 horas a 25 °C, cuando se almacena en una jeringa de 50 ml (polipropileno). Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y el tiempo de conservación en uso no debe de ser superior al indicado anteriormente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

- Conservar el polvo y el disolvente por debajo de 30 °C.
- Conservar el polvo y el disolvente protegido de la luz.
- No congelar.
- Para ver las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El disolvente de NovoSeven® RT se presenta en una jeringa precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Los envases de NovoSeven® RT 2 mg (100 KUI) contienen:

- 1 vial (2 ml) con polvo blanco para solución inyectable
- 1 jeringa precargada (3 ml) con disolvente para la reconstitución
- 1 émbolo
- 1 adaptador del vial, con un filtro integrado de partículas con un tamaño de poro de 25 micrómetros.

Vial: vial de vidrio Tipo I cerrado con un tapón de goma de clorobutilo, recubierto con un tapón de aluminio. Los viales cerrados están equipados con un cierre hermético a prueba de manipulación de polipropileno.

Jeringa precargada: barril de vidrio Tipo I con un tope de polipropileno y un pistón de goma bromobutilo. El capuchón de la jeringa consiste en un cierre hermético de goma bromobutilo y polipropileno.

Émbolo: hecho de polipropileno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El disolvente de NovoSeven® RT se presenta en una jeringa precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Se describen a continuación los procedimientos de manejo.

Polvo en vial y disolvente en una jeringa precargada:

Utilice siempre una técnica aséptica.

Reconstitución

- El vial de polvo de NovoSeven® RT y la jeringa precargada con disolvente deben estar a temperatura ambiente cuando se vayan a reconstituir. Retire el capuchón de plástico del vial. No utilice el vial si el capuchón está suelto o falta. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita estéril impregnada en alcohol y déjelo secar durante unos segundos antes de su uso. No toque el tapón de goma después de limpiarlo.
- Retire el precinto de papel del adaptador del vial. No saque el adaptador del vial del capuchón protector. Si el precinto de papel no está completamente sellado o si está roto, no utilice el adaptador del vial. Dele la vuelta al capuchón protector, y encaje el adaptador del vial en el vial. Presione ligeramente el capuchón protector entre los dedos pulgar e índice. Retire el capuchón protector del adaptador de vial.
- Enrosque el émbolo en el sentido de las agujas del reloj en el pistón dentro de la jeringa precargada hasta que note resistencia. Retire el capuchón de la jeringa de la jeringa precargada doblándolo hacia abajo hasta que se rompa la perforación. No toque la punta de la jeringa debajo del capuchón de jeringa. Si el capuchón de la jeringa está suelto o falta, no utilice la jeringa precargada.
- Enrosque firmemente la jeringa precargada en el adaptador del vial hasta que note resistencia. Sujete la jeringa precargada ligeramente inclinada con el vial apuntando hacia abajo. Presione el émbolo para inyectar todo el disolvente en el vial. Mantenga el émbolo presionado y haga suaves movimientos circulares con el vial hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial, ya que esto puede producir espuma.

Si necesita una dosis mayor, repita el procedimiento con viales, jeringas precargadas y adaptadores de vial adicionales.

La solución reconstituida de NovoSeven® RT es incolora y se debe inspeccionar antes de su administración por si hubiera partículas o cambios de color.

Se recomienda utilizar NovoSeven® RT inmediatamente después de la reconstitución. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

Administración

- Mantenga el émbolo presionado a fondo. Dele la vuelta a la jeringa con el vial boca abajo. Deje de presionar el émbolo y deje que éste se deslice por sí solo mientras la solución reconstituida va llenando la jeringa. Tire del émbolo ligeramente hacia abajo para llevar toda la solución reconstituida a la jeringa.
- Mientras sostiene el vial boca abajo golpee la jeringa con suavidad para que las burbujas de aire suban. Presione el émbolo lentamente hasta que no quede ninguna burbuja de aire.

Si no necesita la dosis completa, utilice la escala en la jeringa para ver cuánta solución reconstituida extrae.

- Desenrosque el adaptador del vial con el vial.
- NovoSeven® RT está ahora listo para inyectarse. Busque un lugar adecuado e inyecte lentamente NovoSeven® RT en una vena durante un periodo de 2-5 minutos sin retirar la aguja del lugar de la inyección.

Deseche de forma segura los materiales usados. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Procedimiento para carga de viales solo para uso hospitalario:

Durante los estudios in vitro, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25 °C en una jeringa de 50 ml (polipropileno). Se demostró la compatibilidad del producto con el sistema compuesto por una jeringa de 50 ml (polipropileno), un tubo de infusión de 2 m (polietileno) y un filtro en línea con un tamaño de poro en un rango de 0,2 a 5 micrómetros.

Carga de viales (solo uso hospitalario):

- Todos los pasos se deben realizar bajo condiciones asépticas controladas y validadas por personal formado adecuadamente.
- Si no se reconstituye, se carga o se utiliza como se ha recomendado, el tiempo en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.
- Debe asegurarse de que utiliza el adaptador del vial.
- Reconstituya el producto como se describe en *Reconstitución*. Desenrosque la jeringa vacía del adaptador del vial y para asegurarse de que el adaptador del vial se inserta en el vial que contiene el producto reconstituido.
- Repita el proceso con el número apropiado de viales adicionales, jeringas precargadas y adaptadores del vial.
- Cargue aproximadamente 5 ml de aire estéril en la jeringa de 50 ml (polipropileno). Enrosque firmemente la jeringa en el adaptador del vial hasta que note resistencia. Sujete la jeringa ligeramente inclinada con el vial apuntando hacia abajo. Presione el émbolo para inyectar un poco de aire en el vial. Gire la jeringa con el vial boca abajo y extraiga el contenido del vial y páselo a la jeringa.
- Para obtener el volumen deseado en la jeringa, repita el proceso anterior con los viales restantes del producto reconstituido.
- En la administración, asegúrese de utilizar un filtro en línea con un tamaño de poro en un rango de 0,2 a 5 micrómetros. Se debe asegurar de que la jeringa, el tubo de perfusión y el filtro en línea están cebados y libres de aire antes de la administración.
- La jeringa con el producto reconstituido correctamente está preparada para la administración en una bomba de perfusión con marcado CE (compatible con una jeringa de 50 ml).
- La bomba de perfusión solo puede ser manejada por personal hospitalario entrenado.

7. Fabricante

Novo Nordisk A/S
Dinamarca

Revisión: 05 de enero 2023