



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EPTACOG ALFA ACTIVADO. NOVOSEVEN RT 1MG/ML. POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE P.B.1212/16.

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Factores de coagulación de la sangre.  
**Código ATC:** B02BD08.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

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.

#### Efectos farmacodinámicos

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.

### 3.2. Farmacocinética

#### 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 en pacientes con trombastenia de Glanzmann, pero se espera que sea similar a la farmacocinética de los pacientes con hemofilia A y B.

### **3.3. Información preclínica 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.

#### 4. INDICACIONES

Tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casa 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 Belhesda (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-IIa y/o HLA y con rechazo previo o presente en transfusiones de plaquetas.

#### 5. POSOLOGIA

##### 5.1. Dosis

###### Adultos

Hemofilia tipo A o B, congénita o adquirida y trombostenia de Glanzmann:

Dosis inicial de 90 ug/kg vía IV, cada 2 a 3 horas hasta lograr la hemostasia.

En episodios hemorrágicos leves a moderados (incluyendo terapia domiciliaria) de una dosis única de 270 ug por kg de peso corporal. La duración de la terapia no debe exceder las 24 horas.

Deficiencia congénita del factor VII: Adultos: 15 – 30 ug/kg IV, cada 4 a 6 horas.

Según respuesta clínica y control de la hemostasia.

##### 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

##### 5.3. Modo de empleo o forma de administración

Administrar la solución como una inyección en bolo intravenoso a lo largo de 2 - 5 minutos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raras: Coagulación intravascular diseminada, resultados analíticos relacionados, que incluyen niveles aumentados de dímero D y niveles disminuidos de AT, coagulopatía.

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Raras: Cefalea.

#### **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: 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).

Raras: 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.

Frecuencia no conocida: Trombos intracardiacos.





### **Trastornos gastrointestinales**

Raras: Náuseas.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Exantema (como dermatitis alérgica y exantema eritematoso), prurito y urticaria

Frecuencia no conocida: Rubefacción, angioedema

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Disminución de la respuesta terapéutica\*, pirexia.

Raras: Reacción en el lugar de inyección, que incluye dolor en el lugar de inyección.

### **Exploraciones complementarias**

Raras: Aumento de productos de degradación de la fibrina, aumento de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

\* Se han notificado casos de falta de eficacia (disminución de la respuesta terapéutica). Es importante que la pauta posológica de Novoseven cumpla las recomendaciones posológicas.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

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.

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 rFVIIa es limitada.

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





## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

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 VIIa 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, se debe considerar el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

El producto puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y determinar el desarrollo de anticuerpos anti rFVIIa, con la consecuente resistencia al efecto del fármaco.

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.

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 durante una intervención quirúrgica, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Novoseven se desconoce.

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

### 8.2. 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 en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el posparto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el balance riesgo beneficio se favorable.

### 8.3. 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 se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Novoseven para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Fertilidad

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

### 8.5. 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.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.





## 10. SOBREDOSIS

No se ha estudiado la toxicidad limitante de la dosis de Novoseven 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 transitoria 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020

