

NovoSeven® RT

Coagulation Factor VIIa (Recombinant)



PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar NOVOSEVEN® RT de manera segura y eficaz. Consulte la información completa sobre la receta de NOVOSEVEN® RT.

NOVOSEVEN® RT (coagulation Factor VIIa, recombinant) polvo liofilizado para solución, para uso intravenoso

Aprobación inicial en EE. UU.: 1999

ADVERTENCIA: TROMBOSIS

Vea la información completa sobre la receta con el recuadro de advertencia completo.

- Se han informado eventos trombóticos arteriales y venosos graves después de la administración de NOVOSEVEN® RT. (5.1)
- Hable sobre los riesgos y explique los signos y síntomas de eventos trombóticos y tromboembólicos a los pacientes que recibirán NOVOSEVEN® RT.
- Controle a los pacientes para detectar signos o síntomas de trombosis o de activación del sistema de coagulación. (5.1)

INDICACIONES Y USO

NOVOSEVEN® RT, Coagulation Factor VIIa (Recombinant) está indicado para:

- El tratamiento de episodios hemorrágicos y el control perioperatorio en adultos y niños con hemofilia A o B con inhibidores, deficiencia congénita de factor VII (FVII) y tromboastenia de Glanzmann con resistencia a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos antitrombocíticos (1)
- El tratamiento de episodios hemorrágicos y el control perioperatorio en adultos con hemofilia adquirida (1)

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para inyección intravenosa

Episodios hemorrágicos (2.1)

Indicación	Recomendación de dosis
Hemofilia A o B congénita con inhibidores	<ul style="list-style-type: none"> • 90 mcg/kg cada 2 horas, ajustables según la gravedad de la hemorragia hasta que se logre la hemostasia • 90 mcg/kg cada 3-6 horas después de que se logre la hemostasia en el caso de las hemorragias graves
Hemofilia adquirida	• 70-90 mcg/kg cada 2-3 horas hasta que se logre la hemostasia
Deficiencia congénita del factor VII	• 15-30 mcg/kg cada 4-6 horas hasta que se logre la hemostasia
Tromboastenia de Glanzmann	• 90 mcg/kg cada 2-6 horas hasta que se logre la hemostasia

Control perioperatorio (2.1)

Indicación	Recomendación de dosis
Hemofilia A o B congénita con inhibidores	<p>Menor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y debe repetirse cada 2 horas durante la cirugía • 90 mcg/kg cada 2 horas después de la cirugía durante 48 horas, posteriormente cada 2-6 horas hasta la cicatrización <p>Mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y debe repetirse cada 2 horas durante la cirugía • 90 mcg/kg cada 2 horas después de la cirugía durante 5 días, posteriormente cada 4 horas o por infusión continua a 50 mcg/kg/h hasta la cicatrización
Hemofilia adquirida	• 70-90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y cada 2-3 horas durante la cirugía y hasta que se logre la hemostasia
Deficiencia congénita del factor VII	• 15-30 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y cada 4-6 horas durante la cirugía y hasta que se logre la hemostasia
Tromboastenia de Glanzmann	<ul style="list-style-type: none"> • 90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y se debe repetir cada 2 horas durante el procedimiento • 90 mcg/kg cada 2-6 horas para evitar la hemorragia posoperatoria

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Disponible como polvo liofilizado en viales monodosis de 1, 2, 5 u 8 mg de factor de coagulación VIIa (FVIIa) recombinant. Después de la reconstitución con el volumen especificado de diluyente de histidina, la solución final contiene 1 mg por ml (1000 microgramos por ml) de FVIIa recombinant (3)

CONTRAINDICACIONES

No se conoce ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Con NOVOSEVEN® RT se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia. Si se aparecen síntomas, suspenda la infusión y administre un tratamiento adecuado (5.2)
- En los pacientes con deficiencia del FVII pueden producirse anticuerpos contra dicho factor. En los pacientes con deficiencia del factor VII, controle el tiempo de protrombina (TP), la actividad coagulante del FVII y la formación de anticuerpos contra NOVOSEVEN® RT (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes y graves observadas en ensayos clínicos son los eventos trombóticos. Las reacciones adversas trombóticas posteriores a la administración de NOVOSEVEN® en los ensayos clínicos ocurrieron en el 4 % de los pacientes con hemofilia adquirida y en el 0.2 % de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia congénita (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Novo Nordisk Inc. llamando al 1-877-668-6777 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o bien visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Evite el uso simultáneo de NOVOSEVEN® RT y concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) (7)
- No administre NOVOSEVEN® RT con el factor de coagulación XIII (FXIII) (7)

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE y la documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente.

Revisado: 7/2020

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA RECETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: TROMBOSIS

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis

2.2 Reconstitución

2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trombosis

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

5.3 Formación de anticuerpos en pacientes con deficiencia del factor VII

5.4 Análisis clínicos

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hemofilia A o B con inhibidores

14.2 Deficiencia congénita del factor VII

14.3 Hemofilia adquirida

14.4 Tromboastenia de Glanzmann

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TROMBOSIS

- Se han informado eventos trombóticos arteriales y venosos graves después de la administración de NOVOSEVEN® RT. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Hable sobre los riesgos y explique los signos y síntomas de eventos trombóticos y tromboembólicos a los pacientes que recibirán NOVOSEVEN® RT. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Controle a los pacientes para detectar signos o síntomas de trombosis o de activación del sistema de coagulación. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

NOVOSEVEN® RT, Coagulation Factor VIIa (Recombinant), está indicado para:

- El tratamiento de episodios hemorrágicos y el control perioperatorio en adultos y niños con hemofilia A o B con inhibidores, deficiencia congénita del factor VII (FVII) y tromboastenia de Glanzmann con resistencia a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos antitrombocíticos.
- Tratamiento de episodios hemorrágicos y control perioperatorio en adultos con hemofilia adquirida.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para administración intravenosa

2.1 Dosis

- Evalúe la hemostasia para determinar la eficacia de NOVOSEVEN® RT y como base para la modificación del esquema de tratamiento con NOVOSEVEN® RT.
- Los parámetros de coagulación no necesariamente se correlacionan con ni predicen la eficacia de NOVOSEVEN® RT.

Tratamiento de episodios hemorrágicos agudos

La dosificación de NOVOSEVEN® RT para el tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos

Dosis* y frecuencia	Duración del tratamiento	Información adicional
Hemofilia A o B congénita con inhibidores		
Hemostasia 90 mcg/kg cada 2 horas, ajustables según la gravedad de la hemorragia	Hasta que se logra la hemostasia o hasta que el tratamiento se considera inadecuado	
Después de la hemostasia 90 mcg/kg cada 3-6 horas para las hemorragias graves	Después de que se logra la hemostasia para mantener el tapón hemostático	No se ha estudiado la duración adecuada de la dosificación después de la hemostasia
Hemofilia adquirida		
70-90 mcg/kg cada 2-3 horas	Hasta que se logra la hemostasia	
Deficiencia congénita del factor VII		
15-30 mcg/kg cada 4-6 horas	Hasta que se logra la hemostasia	Se ha logrado un tratamiento eficaz con dosis de tan solo 10 microgramos por kg de peso corporal La dosis y la frecuencia de las inyecciones se deben ajustar a cada paciente individual
Tromboastenia de Glanzmann		
90 mcg/kg cada 2-6 horas	En episodios hemorrágicos graves que requieren tratamiento hemostático sistémico hasta que se logra la hemostasia	Las transfusiones de plaquetas son el tratamiento principal en los pacientes con tromboastenia de Glanzmann sin resistencia a las plaquetas o en pacientes sin anticuerpos antitrombocíticos

*No se ha determinado la dosis eficaz mínima

Hemofilia A o B congénita con inhibidores

- La dosis y el intervalo de administración pueden ajustarse al paciente individual según la gravedad de la hemorragia.¹

- En el caso de los pacientes tratados por hemorragias articulares o musculares, se llegó a una decisión basada en el resultado para la mayoría de los pacientes de menos de ocho dosis, aunque se requirieron más dosis para las hemorragias graves. La mayoría de los pacientes que informaron experiencias adversas recibieron más de doce dosis. Se debe controlar y minimizar la duración de cualquier administración posterior a la hemostasia.

Manejo perioperatorio

La dosificación de NOVOSEVEN® RT para la prevención de hemorragias en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos (control perioperatorio) se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis para el control perioperatorio

Tipo de cirugía	Dosis y frecuencia	Información adicional
Hemofilia A o B congénita con inhibidores		
Menor	Inicial: 90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y se debe repetir cada 2 horas durante el procedimiento Después de la cirugía: 90 mcg/kg cada 2 horas durante 48 horas, posteriormente cada 2-6 horas hasta la cicatrización	
Mayor	Inicial: 90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y se debe repetir cada 2 horas durante el procedimiento Después de la cirugía: 90 mcg/kg cada 2 horas durante 5 días, posteriormente cada 4 horas o por infusión continua a 50 mcg/kg/h hasta la cicatrización	Se pueden administrar dosis de bolo adicionales
Hemofilia adquirida		
Menor o mayor	70-90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y se debe repetir cada 2-3 horas durante la cirugía y hasta que se logre la hemostasia*	
Deficiencia congénita del factor VII		
Menor o mayor	15-30 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y se debe repetir cada 4-6 horas durante la cirugía y hasta que se logre la hemostasia* La dosis y la frecuencia de las inyecciones se deben ajustar a cada paciente individual	Pueden ser eficaces dosis de tan solo 10 microgramos por kg de peso corporal
Tromboastenia de Glanzmann		
Menor o mayor	Inicial: 90 mcg/kg inmediatamente antes de la cirugía y se debe repetir cada 2 horas durante el procedimiento* Después de la cirugía: 90 mcg/kg cada 2-6 horas para evitar hemorragias posoperatorias*	Se pueden usar dosis mayores de 100-140 microgramos por kg en pacientes quirúrgicos que tengan resistencia clínica con o sin anticuerpos antitrombocíticos

*No se ha determinado la dosis eficaz mínima.

2.2 Reconstitución

- Siga los procedimientos que se describen a continuación para la preparación y reconstitución de NOVOSEVEN® RT. Si tiene preguntas sobre la reconstitución, comuníquese con Novo Nordisk llamando al 1-877-NOVO-777.
- Calcule la dosis de NOVOSEVEN® RT y seleccione la caja de NOVOSEVEN® RT adecuada que incluye 1 vial de diluyente de histidina o 1 jeringa precargada con diluyente de histidina.
- Reconstituya solamente con el diluyente de histidina que se incluye con NOVOSEVEN® RT.

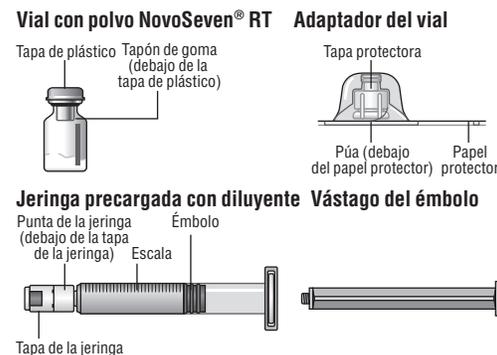
Caja de NOVOSEVEN® RT que contiene 1 vial de polvo de NOVOSEVEN® RT y 1 vial de diluyente de histidina:



1. Siempre utilice una técnica aséptica.

2. Debe hacer que NOVOSEVEN® RT (polvo blanco liofilizado) y el volumen especificado de histidina (diluyente) alcancen la temperatura ambiente, sin superar los 37 °C (98.6 °F). El volumen especificado de diluyente correspondiente a la cantidad de NOVOSEVEN® RT es el siguiente:
Vial de 1 mg (1000 microgramos) + 1.1 ml de diluyente de histidina
Vial de 2 mg (2000 microgramos) + 2.1 ml de diluyente de histidina
Vial de 5 mg (5000 microgramos) + 5.2 ml de diluyente de histidina
Vial de 8 mg (8000 microgramos) + 8.1 ml de diluyente de histidina
3. Quite las tapas de los viales de NOVOSEVEN® RT para exponer la porción central del tapón de goma. Limpie los tapones de goma con un hisopo embebido en alcohol y deje que se sequen antes de usar.
4. Jale el émbolo de una jeringa estéril (conectada a una aguja estéril) para permitir que entre aire dentro de la jeringa. Se recomienda utilizar agujas para jeringas con un tamaño de calibre de 20-26.
5. Inserte la aguja de la jeringa en el vial de diluyente de histidina. Inserte aire dentro del vial y extraiga la cantidad necesaria para la reconstitución.
6. Inserte la aguja de la jeringa que contiene el diluyente dentro del vial de NOVOSEVEN® RT por el centro del tapón de goma, dirigiendo la aguja contra el costado para que el flujo de líquido corra por la pared del vial (el vial de NOVOSEVEN® RT no contiene vacío). **No inyecte el diluyente directamente sobre el polvo de NOVOSEVEN® RT.**
7. Agite suavemente el vial hasta que todo el material se disuelva. La solución reconstituida es transparente e incolora, y puede conservarse a temperatura ambiente o refrigerarse hasta 3 horas después de la reconstitución. Después de la reconstitución con el volumen especificado de diluyente, cada vial contiene aproximadamente 1 mg por ml de NOVOSEVEN® RT (1000 microgramos por ml).

Caja de NOVOSEVEN® RT que contiene 1 vial de polvo de NOVOSEVEN® RT y 1 jeringa precargada de diluyente de histidina con un adaptador de vial para la reconstitución sin aguja:



1. Siempre utilice una técnica aséptica.
2. Debe hacer que NOVOSEVEN® RT (polvo blanco liofilizado) y el volumen especificado de histidina (diluyente) alcancen la temperatura ambiente, sin superar los 37 °C (98.6 °F). El volumen especificado de diluyente correspondiente a la cantidad de NOVOSEVEN® RT es el siguiente:
Vial de 1 mg (1000 microgramos) + 1 ml de diluyente de histidina en una jeringa precargada
Vial de 2 mg (2000 microgramos) + 2 ml de diluyente de histidina en una jeringa precargada
Vial de 5 mg (5000 microgramos) + 5 ml de diluyente de histidina en una jeringa precargada
Vial de 8 mg (8000 microgramos) + 8 ml de diluyente de histidina en una jeringa precargada
3. Retire la tapa del vial de NOVOSEVEN® RT. Limpie el tapón de goma con un hisopo embebido en alcohol y deje que se seque antes de usar.
4. Quite el papel protector del adaptador del vial. No retire el adaptador del vial de la caja.
5. Coloque el vial de NOVOSEVEN® RT sobre una superficie plana. Mientras sostiene el envase del adaptador del vial, coloque el adaptador del vial sobre el vial de NOVOSEVEN® RT y presione firmemente sobre el envase hasta que la púa del adaptador del vial penetre el tapón de goma.
6. Conecte el vástago del émbolo a la jeringa. Gire el vástago del émbolo en sentido horario hacia dentro del émbolo en el interior de la jeringa precargada de diluyente hasta sentir resistencia. Quite el tapón de la jeringa precargada de diluyente y enrósquela en el adaptador del vial.

- Empuje el vástago del émbolo para inyectar lentamente todo el diluyente dentro del vial. Mantenga el vástago del émbolo presionado y remueva levemente el vial hasta que el polvo se haya disuelto. La solución reconstituida es transparente e incolora, y puede conservarse completamente ensamblada a temperatura ambiente o refrigerarse hasta 3 horas después de la reconstitución. Después de la reconstitución con el volumen especificado de diluyente, cada vial contiene aproximadamente 1 mg por ml de NOVOSEVEN® RT (1000 microgramos por ml).

2.3 Administración

Solamente para inyección intravenosa

- Inspeccione NOVOSEVEN® RT reconstituido para ver si presenta partículas o cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No lo use si contiene partículas o ha cambiado de color.
- No congele NOVOSEVEN® RT reconstituido ni lo almacene en jeringas.
- Administre el fármaco como máximo 3 horas después de la reconstitución.
- No mezcle con otras soluciones para infusión.
- Deseche cualquier solución no utilizada.

Lleve a cabo los siguientes procedimientos inmediatamente antes de la administración:

Caja de NOVOSEVEN® RT que contiene 1 vial de polvo de NOVOSEVEN® RT y 1 vial de diluyente de histidina:

- Siempre utilice una técnica aséptica.
- Jale el émbolo de una jeringa estéril (conectada a una aguja estéril) para permitir que entre aire dentro de la jeringa.
- Inserte la aguja en el vial de NOVOSEVEN® RT reconstituido. Inyecte aire dentro del vial y después extraiga la cantidad apropiada de NOVOSEVEN® RT reconstituido en la jeringa.
- Retire la aguja de la jeringa y deséchela.

Caja de NOVOSEVEN® RT que contiene 1 vial de polvo de NOVOSEVEN® RT y 1 jeringa precargada de diluyente de histidina con un adaptador de vial para la reconstitución sin aguja:

- Siempre utilice una técnica aséptica.
- Invierta el vial de NOVOSEVEN® RT. Deje de empujar el vástago del émbolo y deje que regrese solo mientras la solución mezclada llena la jeringa. Jale el vástago del émbolo ligeramente hacia abajo para que la solución mezclada entre en la jeringa. Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas de aire y extraer la cantidad de dosis requerida de NOVOSEVEN® RT reconstituido a la jeringa.
- Desenrosque el adaptador del vial con el vial conectado. Deseche el vial vacío de NOVOSEVEN® RT con el adaptador del vial conectado.

Precaución:

- La jeringa precargada de diluyente es de vidrio y el diámetro interno de la punta es de 0.037 pulgadas, lo que es compatible con un conector Luer estándar.
- Algunos conectores sin aguja para catéteres intravenosos no son compatibles con las jeringas de vidrio para diluyente (por ejemplo, ciertos conectores con una púa interna, como Clave®/MicroClave®, InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus® Junior®, Bionector®), y si se usan pueden dañar el conector y afectar la administración. Para administrar el producto con conectores sin aguja incompatibles, extraiga el producto reconstituido usando una jeringa estéril de plástico estándar de 10 ml con conector Luer.
- Si tiene problemas para conectar la jeringa precargada de diluyente de histidina a un dispositivo con conector Luer compatible, llame a Novo Nordisk al (877) 668-6777.

Administre la infusión de bolo de NOVOSEVEN® RT con los siguientes procedimientos:

- Administre como una inyección de bolo lenta durante 2 a 5 minutos, según la dosis administrada.
- Si es necesario enjuagar la vía antes o después de la administración de NOVOSEVEN® RT, utilice una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP.
- Deseche todo NOVOSEVEN® reconstituido que no haya utilizado después de 3 horas.

Administre la infusión continua de NOVOSEVEN® RT para el control perioperatorio con los siguientes procedimientos:

- Adminístrela como infusión continua de 50 mcg/kg/h con una bomba de infusión.
- Si es necesario enjuagar la vía antes o después de la administración de NOVOSEVEN® RT, utilice una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

NOVOSEVEN® RT está disponible como un polvo blanco liofilizado en viales monodosis que contienen 1 mg (1000 microgramos), 2 mg (2000 microgramos), 5 mg (5000 microgramos) u 8 mg (8000 microgramos) de factor de coagulación recombinant VIIa (rFVIIa) por vial.

El diluyente para la reconstitución de NOVOSEVEN® RT es una solución de 10 mmol de L-histidina en agua para inyección. La solución transparente incolora viene en un vial o una jeringa precargada con diluyente y se denomina diluyente de histidina.

Después de la reconstitución con el diluyente de histidina, la solución final contiene aproximadamente 1 mg por ml de NOVOSEVEN® RT (1000 microgramos por ml).

4 CONTRAINDICACIONES

No se conoce ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trombosis

- Se han informado eventos trombóticos arteriales y venosos graves en ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización.
- Los pacientes con hemofilia congénita que reciban tratamiento concomitante con aPCC (concentrados de complejo de protrombina activada), como también los pacientes de mayor edad especialmente los que tengan hemofilia adquirida y reciban otros fármacos hemostáticos, o los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, vascular o con predisposición a eventos trombóticos podrían tener un mayor riesgo de sufrir eventos trombóticos [consulte Reacciones adversas (6.1) e Interacciones con otros medicamentos (7)].
- Controle a los pacientes que reciben NOVOSEVEN® RT para detectar la aparición de signos o síntomas de trombosis o de activación del sistema de coagulación. Cuando un análisis confirme coagulación intravascular o la presencia de trombosis clínica, reduzca la dosis de NOVOSEVEN® RT o suspenda el tratamiento, según el estado del paciente.

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

Con NOVOSEVEN® RT se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia. Los pacientes que tengan hipersensibilidad confirmada a las proteínas bovinas, murinas o de hámster podrían tener un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, suspenda la infusión y administre un tratamiento adecuado.

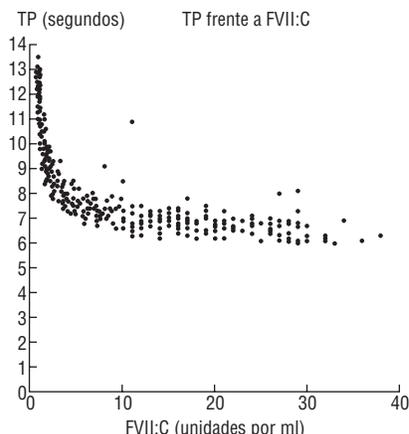
5.3 Formación de anticuerpos en pacientes con deficiencia del factor VII

Antes y después de la administración de NOVOSEVEN® RT se debe controlar a los pacientes con deficiencia del factor VII para medir el tiempo de protrombina (TP) y la actividad coagulante del factor VII. Si la actividad del factor VIIa no alcanza el nivel esperado, el tiempo de protrombina no se corrige o la hemorragia no se controla después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede presumir la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis para detectarlos.

5.4 Análisis clínicos

Los parámetros de coagulación medidos mediante análisis (TP/INR, TTPa, FVII:C) no han demostrado una correlación directa con el alcance de la hemostasia. Los análisis de tiempo de protrombina (PT/INR), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y actividad coagulante del factor VII plasmático (FVII:C) pueden arrojar resultados diferentes según los distintos reactivos que se usen. Se ha comprobado que el tratamiento con NOVOSEVEN® produce las siguientes características:

TP: Como se muestra a continuación, en pacientes con hemofilia A/B con inhibidores, el TP se acortó aproximadamente a una meseta de 7 segundos con un nivel de FVII:C de cerca de 5 unidades por ml. Para los niveles de FVII:C >5 unidades por ml, no hay más cambio en el TP. No se conoce la importancia clínica de la reducción del tiempo de protrombina después de la administración de NOVOSEVEN® RT.



INR: NOVOSEVEN® ha demostrado la capacidad de normalizar el INR. Sin embargo, no se ha demostrado que los valores de INR predigan en forma directa los resultados en cuanto a hemorragias, ni ha sido posible demostrar el efecto de NOVOSEVEN® en el tiempo/volumen de las hemorragias en modelos de hemorragia clínicamente inducida en voluntarios sanos que habían recibido warfarina, cuando se han normalizado los parámetros en los análisis (TP/INR, TTPa, tromboelastograma).

TTPa: Si bien la administración de NOVOSEVEN® reduce el TTPa prolongado en los pacientes con hemofilia A/B con inhibidores, en general no se ha observado la normalización con las dosis que han demostrado inducir una mejoría clínica. Los datos indican que la mejoría clínica estuvo asociada a una reducción del TTPa de 15 a 20 segundos.

FVIIa:C: Se midieron los niveles de FVIIa:C dos horas después de la administración de NOVOSEVEN® a razón de 35 microgramos por kg de peso corporal y 90 microgramos por kg de peso corporal, después de dos días de administración a intervalos de dos horas. Los niveles promedio en equilibrio dinámico fueron de 11 y 28 unidades por ml con los dos niveles de dosis, respectivamente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes y graves observadas en ensayos clínicos son los eventos trombóticos. En los ensayos clínicos, ocurrieron reacciones adversas trombóticas después de la administración de NOVOSEVEN® en el 4 % de los pacientes con hemofilia adquirida y en el 0.2 % de los episodios hemorrágicos en los pacientes con hemofilia congénita.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, no se pueden comparar directamente las incidencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico con las incidencias observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las incidencias que se observan en la práctica clínica.

Las reacciones adversas que se presentan a continuación se han obtenido de los ensayos clínicos y de los datos obtenidos en registros.

Pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

En dos estudios realizados en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores tratados por episodios hemorrágicos (N=298), se informaron reacciones adversas en ≥2 % de los pacientes tratados con NOVOSEVEN® por 1,939 episodios hemorrágicos (consulte la Tabla 3 a continuación).

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en ≥2 % de los 298 pacientes con hemofilia A o B con inhibidores

Sistema corporal	Cant. de reacciones adversas (n = 1,939 tratamientos)	Cant. de pacientes (n=298 pacientes)
Reacciones		
Cuerpo en su totalidad		
Fiebre	16	13
Plaquetas, hemorragia y coagulación		
Disminución del fibrinógeno en plasma	10	5
Cardiovascular		
Hipertensión	9	6

Las reacciones adversas graves incluyeron trombosis, dolor, tromboflebitis profunda, embolia pulmonar, menor respuesta terapéutica, trastorno cerebrovascular, angina de pecho, coagulación intravascular diseminada, shock anafiláctico y función hepática anormal. Las reacciones adversas graves de coagulación intravascular diseminada y menor respuesta terapéutica tuvieron un desenlace mortal.

En dos ensayos clínicos donde se evaluó la seguridad y eficacia de la administración de NOVOSEVEN® en un entorno perioperatorio con pacientes con hemofilia A o B con inhibidores (N= 51), se informaron las siguientes reacciones adversas graves: hemartrosis posoperatoria aguda (n = 1), reacción adversa de trombosis de la vena yugular interna (n = 1), menor respuesta terapéutica (n = 4).

Inmunogenicidad

No ha habido informes de anticuerpos inhibitorios confirmados contra NOVOSEVEN® o el FVII en pacientes con hemofilia A o B congénita con aloanticuerpos.

La incidencia de la formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de un anticuerpo (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influida por varios factores, entre ellos la metodología del análisis, la manipulación de la muestra, el momento en que se obtuvo la muestra, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra NOVOSEVEN® RT con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Deficiencia congénita del factor VII

Los datos obtenidos de los programas de uso compasivo/de emergencia, la literatura médica publicada, un estudio de farmacocinética y el registro de la Sociedad de Investigación sobre la Hemofilia y la Trombosis (Hemophilia and Thrombosis Research Society, HTRS) demostraron que 75 pacientes con deficiencia del factor VII habían recibido NOVOSEVEN®: 70 pacientes por 124 episodios hemorrágicos, cirugías o profilaxis; 5 pacientes en el ensayo de farmacocinética. Se informaron las siguientes reacciones adversas: hipertensión intracraneal (n = 1), anticuerpos IgG contra el rFVIIa y el FVII (n = 1), flebitis localizada (n = 1).

Immunogenicidad

De 75 pacientes con deficiencia del factor VII tratada con NOVOSEVEN® RT, un paciente desarrolló anticuerpos IgG contra rFVIIa y FVII. Se debe controlar a los pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NOVOSEVEN® RT para detectar anticuerpos contra el factor VII.

La incidencia de la formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de un anticuerpo (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influida por varios factores, entre ellos la metodología del análisis, la manipulación de la muestra, el momento en que se obtuvo la muestra, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra NOVOSEVEN® RT con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Hemofilia adquirida

Los datos obtenidos de cuatro programas de uso compasivo, el registro de la HTRS y la literatura médica publicada demostraron que 139 pacientes con hemofilia adquirida recibieron NOVOSEVEN® por 204 episodios hemorrágicos, cirugías y lesiones traumáticas. De estos 139 pacientes, 6 pacientes sufrieron 8 reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves fueron shock (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1) y eventos tromboembólicos (n = 6) que incluyeron la oclusión arterial cerebral, isquemia cerebral, angina de pecho, infarto de miocardio, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Tres de las reacciones adversas graves tuvieron un desenlace mortal.

Tromboastenia de Glanzmann

Los datos obtenidos del registro de tromboastenia de Glanzmann (GTR) y el registro de la HTRS demostraron que 140 pacientes con tromboastenia de Glanzmann recibieron NOVOSEVEN® RT por 518 episodios hemorrágicos, cirugías o lesiones traumáticas. Se informaron las siguientes reacciones adversas: trombosis venosa profunda (n = 1), dolor de cabeza (n = 2), fiebre (n = 2), náuseas (n = 1) y disnea (n = 1).

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas durante el período posterior a la comercialización fueron de naturaleza similar a las observadas durante los ensayos clínicos e incluyen notificaciones de eventos adversos tromboembólicos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Evite el uso simultáneo de concentrados de complejo de protrombina activada.
- No mezcle NOVOSEVEN® RT con soluciones para infusión.
- Puede ocurrir una trombosis si se administra NOVOSEVEN® RT concomitantemente con factor de coagulación XIII. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Toxicología preclínica (13.2)]

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con NOVOSEVEN® RT en mujeres embarazadas para determinar si existe algún riesgo asociado al medicamento.

En estudios de reproducción, el tratamiento de ratas y conejos con NOVOSEVEN® se ha asociado a la mortalidad en dosis de hasta 6 mg por kg de peso corporal y 5 mg por kg de peso corporal, respectivamente. En las ratas, con una dosis de 6 mg por kg de peso corporal, la frecuencia de abortos fue de 0 en 25 crías; en los conejos, con una dosis de 5 mg por kg, la frecuencia de abortos fue de 2 en 25 crías. Veintitrés de las 25 ratas hembra a las que se administraron 6 mg por kg de peso corporal de NOVOSEVEN® dieron a luz sin problemas; sin embargo, dos de las 23 crías murieron durante el período de lactancia inicial. No se observó evidencia de teratogenia después de la administración de NOVOSEVEN®.

En la población estadounidense general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente comprobados es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de NOVOSEVEN® RT en la leche humana, el efecto en el lactante y los efectos en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud del lactante deben sopesarse con la necesidad clínica de la madre de recibir NOVOSEVEN® RT y cualquier efecto adverso potencial en el lactante por el uso de NOVOSEVEN® RT o por la enfermedad subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

Se llevaron a cabo ensayos clínicos donde participaron pacientes pediátricos cuyas dosis se determinaron según el peso corporal y no según la edad.

Hemofilia A o B con inhibidores

Durante la fase de investigación del desarrollo del producto, se utilizó NOVOSEVEN® en 16 niños de 0 a <2 años por 151 episodios hemorrágicos, 27 niños de 2 a <6 años por 140 episodios hemorrágicos, 43 niños de 6 a <12 años por 375 episodios hemorrágicos y 30 niños de entre 12 y 16 años por 446 episodios hemorrágicos.

En un ensayo comparativo, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de dos niveles de dosis de NOVOSEVEN® para el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas en pacientes con hemofilia A y B, con o sin inhibidores, 20 niños de 0 a <12 años y 8 niños de entre 12 y 16 años fueron tratados con NOVOSEVEN® en dosis de 35 o 70 microgramos por kg. El tratamiento se evaluó como eficaz (alivio definitivo del dolor/sensibilidad a la palpación según lo informaron los pacientes y/o una disminución medible del tamaño de la hemorragia y/o cese de la hemorragia en un lapso de 8 horas [calificado como excelente = 51 %], en un lapso de 8-14 horas [calificado como eficaz = 18 %] o después de 14 horas [calificado como parcialmente eficaz = 25 %]) en el 94 % de los pacientes.

NOVOSEVEN® se utilizó en dos ensayos quirúrgicos. En una comparación de dosis, 22 niños de entre 0 y 16 años fueron tratados con NOVOSEVEN®. Se logró una hemostasia intraoperatoria eficaz (definida como una hemorragia que se detuvo completamente o disminuyó sustancialmente [calificada como eficaz = 86 %] o una hemorragia que se redujo pero continuó [calificada como parcialmente eficaz = 9 %]) en 21/22 (95 %) pacientes. Se logró una hemostasia eficaz en 10/10 (100 %) pacientes en el grupo de dosis de 90 mcg/kg y en 10/12 (83 %) pacientes en el grupo de dosis de 35 mcg/kg a las 48 horas; se logró una hemostasia eficaz en 10/10 (100 %) pacientes en el grupo de dosis de 90 mcg/kg y en 9/12 (75 %) en el grupo de dosis de 35 mcg/kg a los 5 días.

En el ensayo quirúrgico que comparó la infusión de bolo (IB) y la infusión continua (IC), participaron 6 niños de entre 10 y 15 años, 3 en cada grupo. Ambos regímenes de tratamiento fueron 100 % eficaces (definidos como una hemorragia que se detuvo completamente o disminuyó sustancialmente) en el entorno intraoperatorio, durante las primeras 24 horas y al quinto día. Al final del período del estudio (día 10 después de la cirugía o suspensión del tratamiento) la hemostasia en dos pacientes del grupo de IB se calificó como eficaz y la hemostasia en un paciente se calificó como ineficaz (definida como hemorragia que permanece igual o empeora). La hemostasia en los tres pacientes del grupo de IC se calificó como eficaz.

Las reacciones adversas al fármaco en los pacientes pediátricos fueron similares a aquellas informadas previamente en ensayos clínicos con NOVOSEVEN®, e incluyeron un evento trombotico en un niño de 4 años con trombosis de la vena yugular interna después de la colocación de un catéter port-a-cath. Esta reacción adversa se resolvió.

Deficiencia congénita del factor VII

En la literatura médica publicada, ensayos de uso compasivo y registros sobre el uso de NOVOSEVEN® para la deficiencia congénita del factor VII, NOVOSEVEN® se utilizó en 24 niños de 0 a <12 años y 7 niños de entre 12 y 16 años por 38 episodios hemorrágicos, 16 cirugías y 8 regímenes de profilaxis. El tratamiento fue eficaz en el 95 % de los episodios hemorrágicos (5 % no se calificaron) y en el 100 % de las cirugías. No se informaron eventos tromboticos. Un bebé de siete meses expuesto a NOVOSEVEN® y a varios productos plasmáticos desarrolló anticuerpos contra los factores VII y rFVIIa [consulte Reacciones adversas (6.1) y Sobre dosis (10)].

Tromboastenia de Glanzmann

En el registro de tromboastenia de Glanzmann, se utilizó NOVOSEVEN® en 43 niños de entre 0 y 12 años por 157 episodios hemorrágicos y en 15 niños de entre 0 y 12 años por 19 procedimientos quirúrgicos. NOVOSEVEN® también se utilizó en 8 niños >12 a 16 años por 17 episodios hemorrágicos y en 3 niños >12 a 16 años por 3 procedimientos quirúrgicos. Una comisión de validación independiente determinó que la eficacia de los regímenes que incluían NOVOSEVEN® fue de un 93.6 % y un 100 % en los episodios hemorrágicos en niños de 0 a 12 años y de >12 a 16 años de edad, respectivamente. Se determinó que la eficacia en procedimientos quirúrgicos fue de un 100 % en todos los procedimientos quirúrgicos en niños de entre 0 y 16 años. No se informaron reacciones adversas en niños con tromboastenia de Glanzmann. [Consulte Estudios clínicos (14)]

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de NOVOSEVEN® RT en pacientes con deficiencias congénitas de factor y tromboastenia de Glanzmann no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años de edad para poder determinar si su respuesta difiere de la respuesta de sujetos más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

No se han investigado en ensayos clínicos las toxicidades limitantes de la dosis de NOVOSEVEN® RT. Los siguientes son ejemplos de sobredosis accidentales.

- Se administró una sobredosis de NOVOSEVEN® (dosis única: 800 microgramos por kg de peso corporal) a una recién nacida con deficiencia congénita del factor VII). Después de la administración adicional de NOVOSEVEN® y de varios productos plasmáticos se detectaron anticuerpos contra el rFVIIa, pero no se informaron complicaciones tromboticas.
- Un hombre con deficiencia del factor VII (83 años de edad, 111.1 kg) recibió dos dosis de 324 microgramos por kg de peso corporal (10-20 veces la dosis recomendada) y sufrió un evento trombotico (accidente cerebrovascular occipital).

- Un paciente con hemofilia B (16 años de edad, 68 kg) recibió una única dosis de 352 microgramos por kg kilo de peso corporal y un paciente con hemofilia A (2 años de edad, 14.6 kg) recibió dosis de entre 246 y 986 microgramos por kg de peso corporal durante cinco días consecutivos. No se informaron complicaciones en ninguno de los dos casos.

11 DESCRIPCIÓN

NOVOSEVEN® RT, Coagulation Factor VIIa (Recombinant) es un polvo liofilizado blanco y estéril de factor de coagulación humano recombinant VIIa (rFVIIa) para reconstitución para inyección intravenosa. El producto es suministrado en viales monodosis que contienen lo siguiente:

Contenido	Vial de 1 mg	Vial de 2 mg	Vial de 5 mg	Vial de 8 mg
rFVIIa	1000 microgramos	2000 microgramos	5000 microgramos	8000 microgramos
Cloruro de sodio*	2.34 mg	4.68 mg	11.7 mg	18.72 mg
Cloruro de calcio dihidratado*	1.47 mg	2.94 mg	7.35 mg	11.76 mg
Glicilglicina	1.32 mg	2.64 mg	6.60 mg	10.56 mg
Polisorbato 80	0.07 mg	0.14 mg	0.35 mg	0.56 mg
Manitol	25 mg	50 mg	125 mg	200 mg
Sacarosa	10 mg	20 mg	50 mg	80 mg
Metionina	0.5 mg	1.0 mg	2.5 mg	4 mg

* por mg de rFVIIa: 0.4 mEq de sodio, 0.01 mEq de calcio

NOVOSEVEN® RT también contiene cantidades mínimas de proteínas derivadas de los procesos de fabricación y purificación como IgG murina (un máximo de 1.2 ng/mg), IgG bovina (un máximo de 30 ng/mg) y proteínas de células BHK y del medio (un máximo de 19 ng/mg).

El diluyente para la reconstitución de NOVOSEVEN® RT es una solución de 10 mmol de histidina en agua para inyección y se suministra como una solución transparente incolora en un vial o jeringa precargada de diluyente. Después de la reconstitución con el volumen adecuado del diluyente de histidina, cada vial contiene aproximadamente 1 mg/ml de NOVOSEVEN® RT (correspondiente a 1000 microgramos/ml). El producto reconstituido es una solución transparente incolora con un pH de aproximadamente 6.0, y no contiene conservantes.

El factor de coagulación recombinant VIIa (rFVIIa), el principio activo de NOVOSEVEN® RT, es una glucoproteína dependiente de la vitamina K, que consiste en 406 residuos de aminoácidos con una masa molecular aproximada de 50 kDa. Estructuralmente es similar al factor de coagulación humano endógeno VIIa.

El gen del factor de coagulación humano VII (FVII) se clona y se expresa en células renales de lactantes de hámster (células BHK). El factor VII se secreta al medio de cultivo (que contiene suero neonatal bovino) en su forma unicatenaria y posteriormente se convierte proteolíticamente mediante autocatalisis a la forma bicatenaria activa, rFVIIa, durante un proceso de purificación cromatográfica. Se ha demostrado que el proceso de purificación elimina virus exógenos (virus de la leucemia murina de Maloney, virus símico 40, poxvirus, reovirus, virus entérico bovino, virus de la rinotraqueitis bovina). No se utilizan sueros ni otras proteínas humanas en la producción ni en la formulación de NOVOSEVEN® RT.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

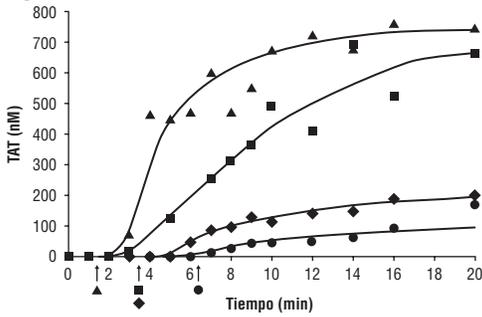
NOVOSEVEN® RT es un factor VIIa recombinant y, cuando se combina con el factor tisular, puede activar el factor de coagulación X a Xa, así como el factor de coagulación IX a IXa. El factor Xa, en combinación con otros factores, posteriormente convierte la protrombina en trombina lo cual lleva a la formación de un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina y, así, induce la hemostasia local. Este proceso también puede ocurrir en la superficie de las plaquetas activadas.

12.2 Farmacodinámica

El efecto de NOVOSEVEN® RT en la coagulación de pacientes con o sin hemofilia se ha evaluado en diferentes sistemas de modelos. En un modelo *in vitro* de coagulación sanguínea iniciada por factor tisular (Figura A),³ el agregado de rFVIIa aumentó tanto la velocidad como el nivel de generación de trombina en sangre normal y con hemofilia A, con un efecto demostrado en las concentraciones de rFVIIa de tan solo 10 nM. En este modelo, se trató sangre humana recién obtenida con un inhibidor de tripsina de maíz (CTI) para bloquear la vía de contacto de la coagulación sanguínea. Se agregó factor tisular (FT) para iniciar la coagulación en presencia y ausencia de rFVIIa para ambos tipos de sangre.

En otro modelo, y en coincidencia con los informes anteriores,⁴ dosis cada vez mayores de rFVIIa en plasma hemofílico demostraron un aumento dependiente de la dosis en la generación de trombina (Figura B). En este modelo, se ajustó plasma normal rico en plaquetas y plasma hemofílico con plasma autólogo a 200,000 plaquetas/microlitro. La coagulación se inició con el agregado de factor tisular y CaCl₂. La generación de trombina se midió en presencia de sustrato de trombina y de varias concentraciones de rFVIIa agregadas.

Figura A



Coagulación iniciada por factor tisular en sangre normal y en sangre con hemofilia A congénita en presencia de factor VIIa. Coagulación de sangre normal inhibida con CTI (0.1 mg/ml) iniciada con 12.5 pM de factor tisular (□) y el agregado de 10 nM de factor VIIa (□) y de sangre con hemofilia A con (□) y sin (□) el agregado de 10 nM de factor VIIa. La figura A muestra la generación del complejo trombina-antitrombina en el tiempo. Las flechas indican los tiempos de coagulación.

Figura B

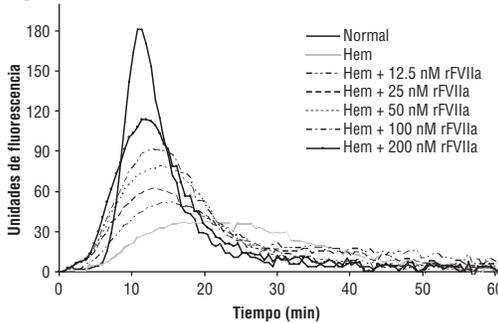


Tabla 4: Parámetros de farmacocinética de dosis únicas en sujetos sanos, pacientes con hemofilia A y B y pacientes con deficiencia de factor VII (media [DE])

Formulación (n)	Sujetos sanos		Hemofilia A o B		Deficiencia de FVII ⁹
	rFVIIa (n = 35) ^{5a}	rFVIIa-25C (n = 22) ^{6b,c}	rFVIIa (n = 15) ⁷	rFVIIa (n = 6) ^{8e}	rFVIIa (n = 5) ^{9c}
Edades	20-45	22-44	15-63	30-45	20-43
Dosis (mcg/kg)	40, 80, 160	90	17.5, 35, 70	90	30
AUC (h*U/ml)	71.46, 76.91*	113.26 (17.36) ^d	53.31 (20.27)**	2.45 (0.73)	23.70 (7.23) ^d
Dep. (ml/h)	1953-2516	3077 (438)	NC	2767 (385)	NC
Dep. (ml/h/kg)	33-37	40.43 (6.23)	33.84 (11.72)	37.6 (13.1)	67.7 (17.9)
t _{1/2} (h)	3.9-6.0	3.54 (0.28)	2.72 (0.54)	3.2 (0.3)	2.62 (0.63)
V _{ee} (ml/kg)	130-165	122.96 (20.42)	108.86 (37.15)	121 (30)	230 (70)
MTR (h)	3.66-4.98	3.05 (0.27)	3.33 (0.64)	3.31 (0.38)	3.46 (0.64)
Ri ((U/dl)/[U/kg])	0.89-1.04	1.18 (0.16) ^c	ND	0.94 (0.16)	0.53 (0.2) ^c

*Basado en la dosis de 80 mcg/kg

**Basado en la dosis de 70 mcg/kg

ND: No disponible

AUC: área debajo de la curva desde el tiempo 0 hasta el infinito, Dep.: Depuración; t_{1/2}: semivida terminal; V_{ee}: volumen de distribución en equilibrio; MTR: media de tiempo de residencia; Ri: recuperación incremental; rFVIIa: NOVOSEVEN® formulación original; rFVIIa-25C: NOVOSEVEN® RT

a: Los resultados son para hombres y mujeres. La columna presenta los rangos para el origen étnico y el sexo.

b: El estudio demostró la bioequivalencia de rFVIIa y rFVIIa-25C (NOVOSEVEN® RT)

c: Ensayo de factor VIIa usado: unidades en UI

d: AUC en h*U/ml

e: Incluye pacientes con o sin inhibidores

Tabla 5: Parámetros de farmacocinética de dosis únicas en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores (media [DE])

Formulación/estado de inhibidor/grupo etario (n)	Hemofilia A					
	rFVIIa, sin inhibidores, edad ≤5 años (n = 3) ⁸	rFVIIa, con inhibidores, edad ≤5 años (n = 2) ⁸	rFVIIa, sin inhibidores, edad 6-12 años (n = 3) ⁸	rFVIIa, con inhibidores, edad 6-12 años (n = 4) ⁸	rFVIIa, sin inhibidores, adultos (n = 2) ⁸	rFVIIa, con inhibidores, adultos (n = 4) ⁸
Edades (años)	2-5	4	7-10	7-12	30-32	32-45
Peso (kg)	14-17	22-26	25-38	25-68	72-97	54-89
Dosis (mcg/kg)	90, 180	90, 180	90, 180	90, 180	90	90
AUC (h*U/ml)	1.26 (0.09)*	1.51 (0.25)*	1.68 (0.24)*	1.64 (0.31)*	2.92 (0.80)	2.13 (0.62)
Dep. (ml/h)	1131 (114)	1387 (75)	1878 (499)	1668 (510)	2477 (162)	2960 (378)
Dep. (ml/h/kg)	73 (8)	61 (9)	55 (7)	52 (12)	30 (8)	43 (15)
t _{1/2} (h)	2.6 (0.9)	1.9 (0.6)	3.0 (1.1)	3.0 (0.5)	3.3 (0.3)	3.2 (0.3)
V _{ee} (ml/kg)	191 (44)	145 (1)	173 (39)	149 (22)	108 (18)	130 (37)
MTR (h)	2.6 (0.5)	2.4 (0.4)	3.1 (0.5)	2.9 (0.3)	3.62 (0.40)	3.09 (0.20)
Ri ((U/dl)/[U/kg])	0.59 (0.06)	0.75 (0.12)	0.75 (0.35)	0.76 (0.20)	1.01 (0.08)	0.89 (0.20)

*Basado en la dosis de 90 mcg/kg

AUC: área debajo de la curva desde el tiempo 0 hasta el infinito, Dep.: Depuración; t_{1/2}: semivida terminal; V_{ee}: volumen de distribución en equilibrio; MTR: media de tiempo de residencia; Ri: recuperación incremental; rFVIIa: (NOVOSEVEN® formulación original)

Coagulación de plasma normal rico en plaquetas y con hemofilia A iniciada con factor tisular en presencia de rFVIIa.

12.3 Farmacocinética

Sujetos sanos

Se investigó la farmacocinética de NOVOSEVEN® en 35 sujetos sanos (17 de origen caucásico, 18 de origen japonés, 16 hombres y de 19 mujeres) en un estudio de aumento gradual de la dosis. Los sujetos recibieron 40, 80 y 160 microgramos de NOVOSEVEN® por kg. No se observó efecto alguno del sexo o del origen étnico sobre la farmacocinética de NOVOSEVEN®. En la Tabla 4 se presenta el rango de las medias de los parámetros farmacocinéticos en los grupos de dosis.

Los productos NOVOSEVEN® y NOVOSEVEN® RT demostraron tener equivalencia farmacocinética en un estudio de 22 pacientes que recibieron dosis únicas de ambas formulaciones. Las medias de los parámetros farmacocinéticos de NOVOSEVEN® RT se muestran en la Tabla 4.

Hemofilia A o B

La farmacocinética de una dosis única de NOVOSEVEN® (17.5, 35 y 70 microgramos por kg) se estudió en 15 sujetos con hemofilia A o B en estado hemorrágico y no hemorrágico. En la Tabla 4 se presentan las medianas de los parámetros farmacocinéticos (estado no hemorrágico).

En un estudio de farmacocinética de una dosis única en bolo, 6 pacientes adultos varones (90 microgramos por kg) y 12 pacientes pediátricos varones (2-12 años) (grupos cruzados, 90 y 180 microgramos por kg) con hemofilia A grave (10 de los 18 sujetos tenían inhibidores al factor VIII) recibieron NOVOSEVEN®. En comparación con los adultos, la depuración de NOVOSEVEN® normalizada por peso corporal en niños de 2-5 años y 6-12 años fue superior en un 82% y 42%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos para niños con hemofilia se presentan en la Tabla 5.

Deficiencia congénita del factor VII

La farmacocinética de una dosis única de NOVOSEVEN® en 5 pacientes con deficiencia congénita grave del factor VII (<1%), en dosis de 15 y 30 microgramos por kg de peso corporal, no mostró una diferencia significativa entre las dos dosis. Las medias de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 4.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Dos estudios de mutagénesis no han arrojado indicios de que NOVOSEVEN® tenga potencial carcinógeno. Se evaluó la actividad clastogénica de NOVOSEVEN® tanto en estudios *in vitro* (es decir, linfocitos humanos cultivados) como *in vivo* (es decir, prueba de micronúcleos de ratón). Ninguno de estos estudios indicó que NOVOSEVEN® tuviera actividad clastogénica. No se han realizado otros estudios de mutación genética con NOVOSEVEN® RT (por ejemplo, la prueba de Ames). No se han realizado estudios de carcinogénesis crónica con NOVOSEVEN® RT.

Un estudio reproductivo llevado a cabo en ratas macho y hembra con niveles de dosis de hasta 3.0 mg por kg por día no detectó efectos en el desempeño de apareamiento, la fertilidad ni las características de las crías.

En estudios reproductivos, el tratamiento de ratas y conejos con NOVOSEVEN® ha estado asociado a mortalidad con dosis de hasta 6 mg por kg y 5 mg por kg. En las ratas, con la dosis de 6 mg por kg, la frecuencia de abortos fue de 0 en 25 crías; en los conejos, con la dosis de 5 mg por kg, la frecuencia de abortos fue de 2 en 25 crías. Veintitrés de las 25 ratas hembra a las que se administraron 6 mg por kg de NOVOSEVEN® dieron a luz sin problemas; sin embargo, dos de las 23 crías murieron durante el período de lactancia inicial. No se observó evidencia de teratogenia después de la administración de NOVOSEVEN®.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En un modelo farmacológico de seguridad cardiovascular en monos que evaluó la combinación de dosis excesivas de factor de coagulación XIII subunidad A (recombinant) (585 UI/kg, 17 veces la dosis prevista para seres humanos) en combinación con rFVIIa (1000 mcg/kg, 11 veces la dosis prevista para seres humanos), uno de los doce monos murió 4 horas después del tratamiento a causa de una trombosis. Los factores de riesgo procoagulantes, incluidos 6 catéteres permanentes por mono y la inducción de anestesia, pueden haber complicado los resultados del estudio. No queda claro si la mortalidad estuvo relacionada con la sobredosis de uno o ambos productos, o una interacción específica entre ellos. No se han realizado estudios preclínicos ni clínicos con la combinación de rFXIII y NOVOSEVEN® RT a las dosis recomendadas para seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hemofilia A o B con inhibidores

El mayor número de pacientes (N= 483) que recibió NOVOSEVEN® durante la fase de investigación del desarrollo del producto participó en un estudio de protocolo abierto^{10,11,12} que comenzó a inscribir pacientes en 1988, poco tiempo después de la finalización del estudio de farmacocinética. Estos pacientes incluían a personas con hemofilia tipo A o B (con o sin inhibidores), personas con inhibidores adquiridos del factor VIII o del factor IX, y algunos pacientes con deficiencia de FVII. Las situaciones clínicas fueron diversas e incluyeron hemorragias musculares y articulares, hemorragias mucocutáneas, profilaxia quirúrgica, hemorragias intracerebrales y otras situaciones de emergencia.

Se llevó a cabo un ensayo comparativo aleatorizado, con doble enmascaramiento,¹³ de dos niveles de dosis de NOVOSEVEN® para el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas en 78 pacientes con hemofilia A y B, con y sin inhibidores, quienes recibieron NOVOSEVEN® en centros de tratamiento entre 4 y 18 horas después de sufrir una hemorragia. Treinta y cinco pacientes fueron tratados con la dosis de 35 microgramos por kg (59 hemorragias articulares, 15 musculares y 5 mucocutáneas) y 43 pacientes fueron tratados con la dosis de 70 microgramos por kg (85 hemorragias articulares y 14 musculares). La dosis se repitió a intervalos de 2.5 horas pero en algunos pacientes los intervalos fueron de hasta cuatro horas. Se evaluó la eficacia a las 12 ± 2 horas o al final del tratamiento, lo que sucediera primero. Según la evaluación subjetiva por parte del investigador, los índices de eficacia en los grupos de 35 y 70 microgramos por kg fueron: excelente (alivio definitivo del dolor/sensibilidad a la palpación según lo informado por el paciente y/o disminución medible del tamaño de la hemorragia y/o cese de la hemorragia en menos de 8 horas) (59 % y 60 %, respectivamente); eficaz (alivio definitivo del dolor/sensibilidad a la palpación según lo informado por el paciente y/o disminución medible del tamaño de la hemorragia y/o cese de la hemorragia al cabo de 8 a 14 horas) (12 % y 11 %, respectivamente), y parcialmente eficaz (alivio definitivo del dolor/sensibilidad a la palpación según lo informado por el paciente y/o disminución medible del tamaño de la hemorragia y/o cese de la hemorragia después de 14 horas) (17 % y 20 %, respectivamente). La cantidad promedio de inyecciones necesarias para alcanzar la homeostasia fue de 2.8 y 3.2 en los grupos de 35 y 70 microgramos por kg, respectivamente.

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de NOVOSEVEN® durante y después de la cirugía en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores. Uno de los estudios fue un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, con grupos paralelos (28 pacientes con hemofilia A o B e inhibidores y un paciente con inhibidor del FVIII adquirido, sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores o menores).¹⁴ Los pacientes recibieron una infusión de bolo intravenoso de NOVOSEVEN® (ya sea 35 microgramos por kg, N=15; o 90 microgramos por kg, N=14) antes de la cirugía o durante esta, según fuera necesario, y posteriormente cada 2 horas durante las siguientes 48 horas a partir

del cierre de la herida. Se administraron dosis adicionales cada 2 a 6 horas durante hasta 3 días más para mantener la hemostasia. Después de un máximo de 5 días de tratamiento con doble enmascaramiento, se podía continuar con el tratamiento sin enmascaramiento de ser necesario (90 microgramos por kg de NOVOSEVEN® cada 2-6 horas) (Tabla 6). Se evaluó la eficacia durante el período intraoperatorio y posoperatorio, desde el momento del cierre de la herida (hora 0) hasta el día 5.

Tabla 6: Administración de la dosis por categoría quirúrgica

	Cirugía mayor		Cirugía menor	
	35 µg/kg* (n=5)	90 µg/kg (n=6)	35 µg/kg (n=10)	90 µg/kg (n=8)
Mediana de días de administración de la dosis (rango)	15 (2-26)	9.5 (8-17)	4 (3-6)	6 (3-13)
Mediana de cantidad de inyecciones (rango)	135 (11-186)	81 (71-128)	29.5 (24-44)	39.5 (26-98)
Mediana de la dosis total, mg (rango)	656 (31-839)	569 (107-698)	45.5 (14-171)	67 (31-122)

* µg/kg = microgramos por kg de peso corporal

Se logró la hemostasia intraoperatoria en 28/29 (97 %) pacientes. Se logró una hemostasia satisfactoria en 14/14 (100 %) pacientes del grupo de dosis de 90 mcg/kg y en 11/15 (73 %) pacientes del grupo de dosis de 35 mcg/kg a las 48 horas; se logró una hemostasia satisfactoria en 13/14 (93 %) pacientes del grupo de dosis de 90 mcg/kg y en 11/15 (73 %) pacientes del grupo de dosis de 35 mcg/kg a los 5 días. Veintitrés pacientes completaron exitosamente todo el estudio, de los cuales 13/14 (93 %) lograron la hemostasia hasta la finalización del estudio (hasta el día 26) en el grupo de dosis de 90 mcg/kg.

Se llevó a cabo otro ensayo abierto, aleatorizado, con grupos paralelos, para comparar la seguridad y la eficacia de la administración en bolo intravenoso (BI) (N=12) y en infusión intravenosa continua (IC) (N=12) de NOVOSEVEN® en 23 pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y un paciente con hemofilia adquirida que iban a someterse a cirugía mayor electiva. La Tabla 7 presenta una descripción general de la administración de la dosis por grupo de tratamiento con BI e IC.

Tabla 7: Administración de la dosis por grupo de tratamiento

	Inyección en bolo de 90 microgramos/kg (n=12) ^a	Infusión continua de 50 microgramos/kg/h (n=12)
Mediana de días de administración de la dosis (rango)	10 (4-15) ^b	10 (2-116)
Mediana de cantidad de inyecciones en bolo (rango)	38 (36-42)	1.5 (0-7)
Mediana de cantidad de inyecciones en bolo adicionales (rango)	0 (0-3)	0 (0-4)
Media de la dosis total, mg	237.5	292.2

^a Incluye un paciente con hemofilia adquirida

^b Incluye la administración de la dosis durante el período de seguimiento después de los 10 días del período del estudio.

Se informó que la hemostasia intraoperatoria fue eficaz en todos los pacientes tratados con BI e IC. El régimen de BI tuvo una eficacia del 100 % durante las primeras 24 horas y del 92 % el día 5. El régimen de IC tuvo una eficacia del 83 % durante las primeras 24 horas y del 83 % el día 5. Al final del período del estudio (día 10 después de la operación o al suspender el tratamiento), la eficacia hemostática en los grupos de tratamiento con BI y con IC fue de 9/12 (75 %) y de 10/12 (83 %), respectivamente.

14.2 Deficiencia congénita del factor VII

Se obtuvieron datos de la literatura médica publicada, ensayos de uso compasivo y registros sobre 70 pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NOVOSEVEN® por 124 episodios hemorrágicos, cirugías o regímenes de profilaxia. Treinta y dos de estos pacientes se inscribieron en ensayos de uso compasivo y emergencia llevados a cabo por Novo Nordisk (43 episodios hemorrágicos no quirúrgicos, 26 cirugías); 35 se informaron en la literatura médica publicada (20 cirugías, 10 episodios hemorrágicos no quirúrgicos, 4 casos de parto por cesárea o vaginal y 10 casos de profilaxia a largo plazo, y 1 caso de tratamiento a demanda); y 3 se obtuvieron del registro que lleva la Sociedad de Investigación sobre la Hemofilia y la Trombosis (Hemophilia and Thrombosis Research Society, HTRS) (9 episodios hemorrágicos, 1 cirugía). Las dosis variaron de 6 a 98 microgramos por kg y se administraron cada 2-12 horas (excepto en los casos de profilaxia, en los que las dosis se administraron desde 2 veces por día hasta 2 veces por semana). Se trató a los pacientes con un promedio de 1-10 dosis. El tratamiento fue eficaz (la hemorragia se detuvo o el médico consideró que el tratamiento fue eficaz) en el 93 % de los episodios (90 % en los pacientes del ensayo, 98 % en los pacientes de la literatura médica y 90 % en los pacientes del registro de la HTRS).

14.3 Hemofilia adquirida

Los datos se obtuvieron de cuatro estudios de un programa de uso compasivo llevado a cabo por Novo Nordisk y el registro de la Sociedad de Investigación sobre la Hemofilia y la Trombosis (HTRS). Estos estudios no estaban diseñados para seleccionar dosis ni comparar la eficacia como tratamiento de primera línea ni la eficacia cuando se utiliza después del fracaso de otros hemostáticos (tratamiento de rescate). Se trató un total de 70 pacientes con hemofilia adquirida con NOVOSEVEN® por 113 episodios hemorrágicos, cirugías o lesiones traumáticas. Sesenta y uno de estos pacientes surgieron del programa de uso compasivo con 100 episodios hemorrágicos (68 episodios hemorrágicos no quirúrgicos y 32 quirúrgicos) y 9 pacientes surgieron del registro de la HTRS con 13 episodios hemorrágicos (8 no quirúrgicos, 3 quirúrgicos y 2 episodios clasificados como de otro tipo). El uso concomitante de otros hemostáticos ocurrió en 29/70 (41 %) pacientes; 13 (19 %) pacientes recibieron más de un hemostático. Los hemostáticos utilizados con mayor frecuencia fueron antifibrinolíticos, factor VIII y concentrados de complejo de protrombina activada.

La media de dosis de NOVOSEVEN® administrada fue de 90 microgramos por kg (rango: 31 a 197 microgramos por kg); la cantidad media de inyecciones por día fue 6 (rango: 1 a 10 inyecciones por día). La eficacia general (es decir, los resultados eficaces y parcialmente eficaces) fue de 87/112 (78 %); con una eficacia de 77/100 (77 %) en los programas de uso compasivo y una eficacia de 10/12 (83 %) en el registro de la HTRS. En los programas de uso compasivo, la eficacia general del tratamiento de primera línea fue 38/44 (86 %) en comparación con 39/56 (70 %) cuando se utilizó como tratamiento de rescate (Tabla 8).

Tabla 8: Eficacia de NOVOSEVEN® en programas de uso compasivo y registro de la HTRS

Resultado ^a	Total
Eficaz	67
Parcial	20
Ineficaz	17
Desconocido	8
Cantidad de episodios hemorrágicos	112 ^b

^a Resultado evaluado al final del tratamiento, imputación de la última observación realizada.

^b Se excluyó del análisis de eficacia a un paciente del registro de la HTRS debido a que se utilizó NOVOSEVEN® para mantener la hemostasia después de que se controlara la hemorragia.

14.4 Tromboastenia de Glanzmann

Los datos se obtuvieron del Registro de Tromboastenia de Glanzmann (GTR), el registro de la Sociedad de Investigación sobre la Hemofilia y la Trombosis (HTRS) y la literatura médica publicada. El GTR era observacional y, por lo tanto, no estaba diseñado para seleccionar dosis. El GTR recabó datos de 218 pacientes con tromboastenia de Glanzmann con 1073 eventos hemorrágicos y quirúrgicos. Un comité de validación independiente evaluó la resistencia clínica y el estado de anticuerpos según los datos históricos de los investigadores, los patrones de tratamiento y las respuestas al tratamiento cuando solo se utilizaron plaquetas. El comité de validación definió la resistencia clínica como la falta de respuesta plaquetaria. Los pacientes con respuesta aparente

solo a las plaquetas no se consideraron resistentes, incluso si los investigadores los habían codificado como tales. El estado de anticuerpos incluyó GPIIb/IIIa, HLA y anticuerpos antitrombocíticos no especificados. Se evaluó la eficacia en una escala de dos puntos (evaluación clínica del éxito o fracaso del régimen de tratamiento en su totalidad, con y sin enmascaramiento en cuanto al resultado codificado por el investigador) en 190 pacientes con 755 episodios que requirieron tratamiento hemostático sistémico (151 pacientes con 564 episodios hemorrágicos graves, 90 pacientes con 192 cirugías, un episodio clasificado como ambos). De este grupo, un total de 92 pacientes fue tratado con NOVOSEVEN® RT por 266 episodios hemorrágicos y 77 pacientes fueron tratados por 160 procedimientos quirúrgicos. Una gran cantidad de episodios hemorrágicos fue tratada únicamente con NOVOSEVEN® RT (109/266 [41 %] eventos).

La mediana de la dosis de NOVOSEVEN® RT administrada por episodios hemorrágicos y procedimientos quirúrgicos fue de 90 microgramos por kg y la mediana del intervalo entre las dosis fue de 3 horas.

Con todos los sujetos, se usaron otros hemostáticos de manera concomitante en 157/266 (59 %) episodios hemorrágicos y en 94/160 (59 %) procedimientos quirúrgicos.

La mayoría de los episodios hemorrágicos tratados con NOVOSEVEN® RT ocurrieron en pacientes pediátricos (65 %; niños y adolescentes de 0-16 años).

De los 266 episodios hemorrágicos tratados con NOVOSEVEN® RT, los tipos más frecuentes fueron: epistaxis (116, 43.6 %), hemorragia gingival (48, 18.0 %), menorragia (36, 13.5 %), hemorragia relacionada con extracción dental (29, 10.9 %) y hemorragia gastrointestinal (23, 8.6 %).

De los pacientes tratados con NOVOSEVEN® RT por procedimientos quirúrgicos, el 86 % fueron adultos (>16 años). La cirugía mayor se definió como cualquier procedimiento quirúrgico invasivo en el cual se ingresó en una cavidad corporal, se cruzó la barrera mesenquimal, se abrió el plano facial, se extrajo un órgano o se alteró quirúrgicamente la anatomía normal. La cirugía menor se definió como cualquier procedimiento quirúrgico invasivo en el cual solo se manipuló la piel, las membranas mucosas o los tejidos conectivos superficiales. Los procedimientos quirúrgicos tratados con NOVOSEVEN® RT incluyeron procedimientos menores (134/160; 83.8 %) y mayores (26/160, 16.3 %). Los procedimientos odontológicos fueron los más frecuentes (106, 66.3 %), seguidos por endoscopia (12, 7.5 %), procedimientos nasales (8, 5.0 %), extirpaciones (7, 4.4 %), cirugía gastrointestinal (7, 4.4 %) y procedimientos ortopédicos (6, 3.8 %). La mayoría de las cirugías fueron electivas (147, 91.9 %), algunas fueron de emergencia (7, 4.4 %) o no especificadas (6).

En general, el tratamiento con NOVOSEVEN® RT fue exitoso en el 94.4 % de los episodios hemorrágicos (Tabla 9) y en el 99.4 % de los procedimientos quirúrgicos (Tabla 10). Según el comité de valoración, la eficacia fue uniforme con todos los regímenes de tratamiento, los tipos de hemorragia y cirugía, las edades y el estado de resistencia/anticuerpos. El tratamiento con NOVOSEVEN® RT fue exitoso en pacientes con resistencia clínica, con o sin anticuerpos antitrombocíticos, en el 94.9 % de los episodios hemorrágicos y en el 98.6 % de los procedimientos quirúrgicos. En los pacientes sin resistencia ni anticuerpos antitrombocíticos, el tratamiento con NOVOSEVEN® RT fue similar al tratamiento con plaquetas.

Tabla 9: Evaluación de la eficacia por parte del comité de validación - Datos de episodios hemorrágicos en el GTR

	Cantidad de pacientes ^c	Cantidad de episodios	Éxito	Fracaso	Datos insuficientes	Falta de consenso
Todo NOVOSEVEN®*	92	266	251 (94.4)	4 (1.5)	6 (2.3)	5 (1.9)
Por régimen de tratamiento						
NOVOSEVEN® únicamente	44	109	101 (92.7)	2 (1.8)	4 (3.7)	2 (1.8)
NOVOSEVEN® ± plaquetas ± otros hemostáticos	69	157	150 (95.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.9)
Por anticuerpo/grupo de resistencia						
Resistencia ± anticuerpos antitrombocíticos ^{a,d}	31	79	75 (94.9)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)
Anticuerpos antitrombocíticos ^{a,d}	8	10	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NC
Ninguno o desconocido ^{b,d}	57	177	166 (93.8)	2 (1.1)	4 (2.3)	5 (2.8)

* Todos los regímenes de tratamiento que incluyeron el tratamiento con NOVOSEVEN®

^a Incluye GPIIb/IIIa, HLA y anticuerpos antitrombocíticos no especificados

^b Supone que no se informó de anticuerpos antitrombocíticos ni resistencia o que se desconoce el estado de anticuerpos y resistencia

^c Las cantidades de pacientes no se suman. Los pacientes pueden tener episodios con los diferentes regímenes de tratamiento y tener más de un estado de anticuerpos o resistencia

^d El tratamiento fue con NOVOSEVEN® únicamente en 26/79 episodios con resistencia con o sin anticuerpos, 2/10 episodios con anticuerpos antitrombocíticos únicamente y 81/177 episodios con ninguno o estado desconocido. El resto recibió NOVOSEVEN® con plaquetas y/o antifibrinolíticos.

Tabla 10: Evaluación de la eficacia por parte del comité de validación - Datos de procedimientos quirúrgicos del GTR

Grupo de tratamiento	Cantidad de pacientes ^c	Cantidad de procedimientos	Éxito	Datos insuficientes ^d
Todo NOVOSEVEN®*	77	160	159 (99.4)	1 (0.6)
Por régimen de tratamiento				
NOVOSEVEN® únicamente	35	66	65 (98.5)	1 (1.5)
NOVOSEVEN® ± plaquetas ± otros hemostáticos	57	94	94 (100.0)	0 (0.0)
Por anticuerpo/grupo de resistencia				
Resistencia ± anticuerpos antitrombocíticos ^{a,e}	33	70	69 (98.6)	1 (1.4)
Anticuerpos antitrombocíticos ^{a,e}	11	24	24 (100.0)	0 (0.0)
Ninguno o desconocido ^{b,e}	36	66	66 (100)	0 (0.0)

* Todos los regímenes de tratamiento que incluyeron el tratamiento con NOVOSEVEN®

^a Incluye GPIIb/IIIa, HLA y anticuerpos antitrombocíticos no especificados

^b Supone que no se informó de anticuerpos antitrombocíticos ni resistencia o que se desconoce el estado de anticuerpos y resistencia

^c Las cantidades de pacientes no se suman. Los pacientes pueden tener episodios con los diferentes regímenes de tratamiento y tener más de un estado de anticuerpos o resistencia

^d No se informó de fracasos ni de falta de consenso

^e El tratamiento fue con NOVOSEVEN® únicamente en 22/70 episodios con resistencia con o sin anticuerpos, 13/24 episodios con anticuerpos antitrombocíticos únicamente y 31/66 episodios con ninguno de estos factores o estado desconocido. El resto recibió NOVOSEVEN® con plaquetas y/o antifibrinolíticos.

En el HTRS, se trataron 7 pacientes con NOVOSEVEN® RT por 23 episodios hemorrágicos. Se administraron hemostáticos concomitantes en 11 episodios (antifibrinolíticos en 10 episodios). El tratamiento se informó como eficaz en 21 de 23 (91.3 %) episodios. En los 2 episodios restantes, se informó que la hemorragia se redujo o no mejoró; sin embargo no se informó de otro tratamiento en ninguno de los episodios. No se informaron procedimientos quirúrgicos en el registro de la HTRS.

15 REFERENCIAS

- Hedner, U.: Dosing and Monitoring NOVOSEVEN® Treatment, *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 102-108.
- Parameswaran, R., et al.: Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry, *Haemophilia* 2005; 11: 100-106.
- Butenas, S., et al.: Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood, *Blood* 2002; 99: 923-930. Figure A Copyright American Society of Hematology, used with permission.
- Allen, G.A., et al.: The effect of factor X level on thrombin generation and the procoagulant effect of activated factor VII in a cell-based model of coagulation, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000; 11 (suppl 1): 3-7.
- Fridberg M.J., et al.: A study of the pharmacokinetics and safety of recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese subjects, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005; 16 (4): 259-266.
- Bysted B.V., et al.: A randomized double-blind trial demonstrating bioequivalence of the current recombinant activated factor VII formulation and a new robust 25°C stable formulation, *Haemophilia* 2007; 13, 527-532.
- Lindley, C.M., et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant Factor VIIa, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1994; 55 (6): 638-648.
- Villar, A., et al.: Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VIIa (NOVOSEVEN®) in children vs. adults with haemophilia A, *Haemophilia* 2004; 10 (4):352-359.
- Berretinni M.: Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. *Haematologica* 2001; 86:640-645.
- Lusher, J., et al.: Clinical experience with recombinant Factor VIIa, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1998; 9: 119-128.
- Bech, M.R.: Recombinant Factor VIIa in Joint and Muscle Bleeding Episodes, *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 135-138.
- Lusher, J.M.: Recombinant Factor VIIa (NOVOSEVEN®) in the Treatment of Internal Bleeding in Patients with Factor VIII and IX Inhibitors, *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 124-130.
- Lusher, J.M., et al.: A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with hemophilia A and B, with and without inhibitor, *Haemophilia* 1998; 4: 790-798.
- Shapiro A.D., et al: Prospective, Randomised Trial of Two Doses of rFVIIa (NOVOSEVEN®) in Haemophilia Patients with Inhibitors Undergoing Surgery, *Thrombosis and Haemostasis* 1998; 80: 773-778.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

NOVOSEVEN® RT Coagulation Factor VIIa (Recombinant) se suministra en forma de polvo blanco liofilizado, estable a temperatura ambiente, en viales monodosis, un vial por caja. El diluyente para la reconstitución de NOVOSEVEN® RT es una solución de 10 mmol de L-histidina en agua para inyección y se suministra como una

solución transparente incolora; se lo denomina diluyente de histidina. El diluyente de histidina se suministra en un vial o en una jeringa precargada de diluyente.

La cantidad de rFVIIa en miligramos y en microgramos se indica en la etiqueta.

Caja de NOVOSEVEN® RT que contiene 1 vial monodosis de polvo de NOVOSEVEN® RT y 1 vial de diluyente de histidina:

Presentación	Número NDC de la caja	Componentes
1 mg por vial (1000 microgramos/vial)	NDC 0169 7010 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7017-11] Diluyente de histidina en vial, 1,1 ml [NDC 0169-7001-98]
2 mg por vial (2000 microgramos/vial)	NDC 0169 7020 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7027-11] Diluyente de histidina en vial, 2,1 ml [NDC 0169-7002-98]
5 mg por vial (5000 microgramos/vial)	NDC 0169 7050 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7057-11] Diluyente de histidina en vial, 5,2 ml [NDC 0169-7005-98]
8 mg por vial (8000 microgramos/vial)	NDC 0169 7040 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7047-11] Diluyente de histidina en vial, 8,1 ml [NDC 0169-7004-98]

Caja de NOVOSEVEN® RT con MixPro® que contiene 1 vial monodosis de polvo de NOVOSEVEN® RT y 1 jeringa precargada de diluyente de histidina con un adaptador de vial estéril que sirve como sistema alternativo de reconstitución sin aguja:

Presentación	Número NDC de la caja	Componentes
1 mg por vial (1000 microgramos/vial)	NDC 0169 7201 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7211-11] Jeringa precargada de diluyente de histidina, 1 ml [NDC 0169-7011-98] Adaptador del vial
2 mg por vial (2000 microgramos/vial)	NDC 0169 7202 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7212-11] Jeringa precargada de diluyente de histidina, 2 ml [NDC 0169-7012-98] Adaptador del vial

5 mg por vial (5000 microgramos/vial)	NDC 0169 7205 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7215-11] Jeringa precargada de diluyente de histidina, 5 ml [NDC 0169-7015-98] Adaptador del vial
8 mg por vial (8000 microgramos/vial)	NDC 0169 7208 01	<ul style="list-style-type: none"> NOVOSEVEN® RT en un vial monodosis [NDC 0169-7218-11] Jeringa precargada de diluyente de histidina, 8 ml [NDC 0169-7018-98] Adaptador del vial

Los viales de NOVOSEVEN® RT y de diluyente de histidina están fabricados de vidrio, cerrados con un tapón de goma de clorobutilo que no contiene látex natural, y cubiertos con una tapa de aluminio. Las jeringas precargadas de diluyente están fabricadas de vidrio, con un émbolo de goma de bromobutilo siliconado que no contiene látex natural. Los viales cerrados y las jeringas precargadas de diluyente están equipados con una tapa inviolable de apertura rápida fabricada de polipropileno. Junto con la jeringa precargada de diluyente se incluye un adaptador del vial con un filtro de 25 micrómetros.

Conservación y manipulación

Antes de la reconstitución, almacene el polvo de NOVOSEVEN® RT y el diluyente de histidina a entre 2–25 °C (36–77 °F). No lo congele. Consérvelo protegidos de la luz. No los utilice después de la fecha de vencimiento.

Después de la reconstitución, almacene NOVOSEVEN® RT a temperatura ambiente o refrigerado hasta 3 horas. No congele el NOVOSEVEN® RT reconstituido ni lo almacene en jeringas.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Advierta al paciente:

- Que lea la documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente (Instrucciones de uso).
- Sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, incluso ronchas, urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.
- Sobre los signos de trombosis, incluso hinchazón y dolor en las extremidades o el abdomen de aparición reciente, dolor en el pecho de aparición reciente, falta de aliento, pérdida de sensibilidad o energía motora, o estado alterado del habla o la conciencia.
- Que busque asistencia médica de inmediato ante cualquiera de los signos o síntomas antes descritos.
- Que siga las recomendaciones de la documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente sobre la eliminación adecuada de objetos filosos.

Versión: 2020July-V20

Información sobre la PATENTE: <http://novonordisk-us.com/products/product-patents.html>

Novo Nordisk® es una marca registrada de Novo Nordisk A/S.

NOVOSEVEN® es una marca registrada de

Novo Nordisk Health Care AG.

MixPro® es una marca registrada de Novo Nordisk A/S.

Clave® y MicroClave® son marcas registradas de ICU Medical Inc.

InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus® Junior® son

marcas registradas de RyMed Technologies, Inc.

Bionector® es una marca registrada de Vygon.

Para obtener información, póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.

800 Scudders Mill Road

Plainsboro, NJ 08536, EE. UU.

1-877-NOVO-777

www.NOVOSEVENRT.com

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Número de licencia: 1261

© 2020 Novo Nordisk

US20NSNV00138 10/20



Documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente Instrucciones de uso

NOVOSEVEN® RT Coagulation Factor VIIa (Recombinant)

Instrucciones de uso de NOVOSEVEN® RT

LEA ESTAS INSTRUCCIONES CUIDADOSAMENTE ANTES DE USAR NOVOSEVEN® RT.

NOVOSEVEN® RT se suministra en forma de polvo. Antes de inyectarlo (administrarlo) debe mezclarse (reconstituirse) con el diluyente líquido que viene en la jeringa. El diluyente líquido es una solución de histidina. Una vez mezclado, NOVOSEVEN® RT debe inyectarse en una vena (inyección intravenosa). El equipo que contiene esta caja es para mezclar e inyectar NOVOSEVEN® RT.

Necesitará también un equipo de infusión (tubo y aguja mariposa), hisopos estériles con alcohol, gases y apósitos.

No use el equipo sin que antes un médico o enfermero le haya enseñado a hacerlo.

Siempre emplee una técnica aséptica (limpia y sin gérmenes). Es importante que se lave las manos y verifique que su entorno esté limpio.

No abra el equipo hasta que no esté listo para usarlo.

El equipo debe usarse una sola vez.

Vial monodosis. Deseche la parte sobrante.

Contenido

La caja contiene:

- Vial con polvo de NOVOSEVEN® RT
- Adaptador de vial
- Jeringa precargada con diluyente
- Vástago del émbolo (situado debajo de la jeringa)

Descripción

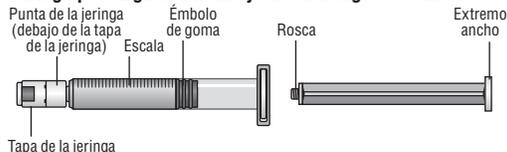
Vial con polvo NovoSeven® RT



Adaptador del vial



Jeringa precargada con diluyente Vástago del émbolo



1. Prepare el vial y la jeringa

- **Extraiga la cantidad de envases de NOVOSEVEN® RT que necesite.**

Verifique la fecha de vencimiento.

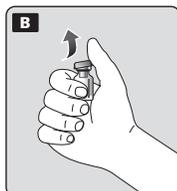
- **Verifique que el nombre y el color del envase correspondan al producto que debe usar.**

- **Lávese las manos y séqueselas bien con una toalla limpia o déjelas secar al aire.**

- **Saque de la caja el vial, el adaptador del vial y la jeringa precargada. Deje el vástago del émbolo sin tocar en la caja.**

- **Permita que el vial y la jeringa precargada de diluyente alcancen la temperatura ambiente (que no superen 98.6 °F [37 °C]). Puede hacerlo sosteniéndolos con las manos hasta que estén tibios como sus manos.**

- **Retire la tapa de plástico del vial. Si la tapa de plástico está floja o falta, no use el vial.**
- **Limpie el tapón de goma del vial con un hisopo estéril embebido en alcohol y deje que se seque durante algunos segundos antes de usar. No toque el tapón de goma después de limpiarlo.**



No use el equipo si se ha caído o si está dañado. Use un envase nuevo.

No utilice el equipo si ya ha vencido. Use un envase nuevo. La fecha de vencimiento viene impresa en el exterior de la caja y en el vial, el adaptador del vial y la jeringa precargada.

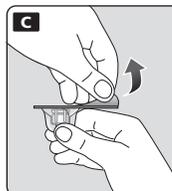
No deseche ninguno de los elementos hasta después de haber inyectado la solución mezclada.

2. Conecte el adaptador del vial

- **Retire el papel protector del adaptador del vial.**

No retire el adaptador del vial de la tapa protectora.

Si el papel protector no está totalmente sellado o si está roto, no use el adaptador del vial.

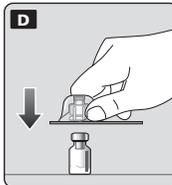


- **Coloque el vial sobre una superficie plana y lisa.**

- **Voltee la tapa protectora y encastre el adaptador del vial en el vial.**

No toque la púa del adaptador del vial.

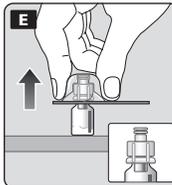
Una vez conectados, no retire el adaptador del vial.



- **Apriete ligeramente la tapa protectora con el pulgar y el índice, como muestra la figura.**

Retire la tapa protectora del adaptador del vial.

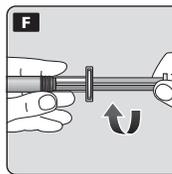
Al retirar la tapa protectora, deje conectado el adaptador al vial.



3. Conecte el vástago del émbolo y la jeringa.

- **Tome el vástago del émbolo por el extremo ancho superior y retírelo de la caja. Tenga cuidado de no tocar los costados ni la rosca del vástago del émbolo.** Siga sosteniendo el vástago del émbolo por el extremo ancho superior.

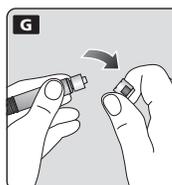
- **Inmediatamente conecte el vástago del émbolo a la jeringa precargada girándolo en sentido horario dentro del émbolo de goma en el interior de la jeringa hasta que sienta resistencia.**



- **Retire la tapa de la jeringa precargada doblándola hacia abajo hasta que se rompa por la perforación.**

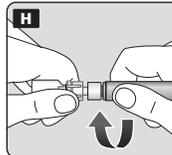
No toque la punta de la jeringa debajo de la tapa de la jeringa.

Si la tapa de la jeringa precargada está dañada o falta, no use la jeringa.



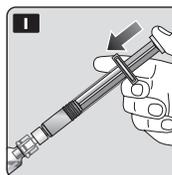
- **Enrosque la jeringa precargada firmemente en el adaptador del vial hasta sentir resistencia.**

⚠ **Evite tocar los costados del vástago del émbolo en todo momento.**



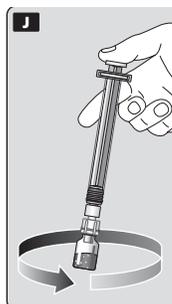
4. Mezcle el polvo con el diluyente

- **Sostenga la jeringa precargada ligeramente inclinada con el vial apuntando hacia abajo.**
- **Empuje el vástago del émbolo para inyectar todo el diluyente dentro del vial.**



- **Mantenga el vástago del émbolo presionado y rote levemente el vial hasta que todo el polvo se haya disuelto. No agite el vial porque así se formará espuma.**

- **Inspeccione la solución mezclada.** Debe ser transparente e incolora. **Si nota partículas visibles o que ha cambiado de color, no la use.** Use un envase nuevo.

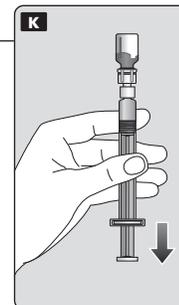


Se recomienda utilizar NOVOSEVEN® RT inmediatamente después de mezclarlo.

Si no puede utilizar inmediatamente la solución de NOVOSEVEN® RT mezclada, puede conservarla en el vial, con el adaptador del vial y la jeringa conectados, a temperatura ambiente o refrigerada no más de 3 horas. No congele la solución de NOVOSEVEN® RT mezclada ni la conserve en las jeringas.

Mantenga la solución de NOVOSEVEN® mezclada lejos de la luz directa.

ⓘ Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos **A a J** con los viales, adaptadores de viales y jeringas precargadas adicionales hasta llegar a la dosis requerida.



- **Mantenga el vástago del émbolo completamente insertado.**

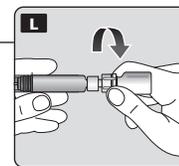
- **Voltee la jeringa con el vial de modo que el vial quede boca abajo.**

- **Deje de empujar el vástago del émbolo y permita que regrese solo mientras la solución mezclada llena la jeringa.**

- **Tire del vástago del émbolo ligeramente hacia abajo para que la solución mezclada entre en la jeringa.** Si solo necesita parte de la dosis completa, use la escala que tiene la jeringa para ver cuánta solución mezclada debe extraer, según le haya indicado el médico o enfermero.

- **Mientras el vial está boca abajo, golpetee la jeringa levemente para que las burbujas de aire suban.**

- **Empuje el vástago del émbolo lentamente hasta que hayan desaparecido todas las burbujas de aire.**



- **Desenrosque el adaptador del vial con el vial conectado.**

Precaución: La jeringa precargada de diluyente es de vidrio y el diámetro interno de la punta es de 0.037 pulgadas, lo que es compatible con un conector Luer estándar.

Algunos conectores sin aguja para catéteres intravenosos no son compatibles con las jeringas de vidrio para diluyente (por ejemplo, ciertos conectores con una púa interna, como Clave®/MicroClave®, InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus Junior®, Bionector®), y si se usan pueden dañar el conector y afectar la administración. Para administrar el producto con conectores sin aguja incompatibles, extraiga el producto reconstituido usando una jeringa estéril de plástico estándar de 10 ml con conector Luer.

Si tiene problemas para conectar la jeringa precargada de diluyente de histidina a un dispositivo con conector Luer compatible, llame a Novo Nordisk al (877) 668-6777.

5. Inyecte la solución mezclada

NOVOSEVEN® RT ya está listo para ser inyectado en la vena.

- **No mezcle NOVOSEVEN® RT con ninguna otra infusión o medicación intravenosa.**

- **Inyecte la solución mezclada lentamente en un lapso de 2 a 5 minutos según le haya indicado el médico o enfermero.**

Si inyecta la solución mediante un dispositivo de acceso venoso central, como un catéter venoso o un puerto subcutáneo:

- **Emplee una técnica aséptica (limpia y sin microbios). Siga las instrucciones para usar correctamente su conector y dispositivo de acceso venoso central después de consultar a su médico o enfermero.**

- **Para inyectar en el dispositivo de acceso venoso central puede necesitar usar una jeringa de plástico estéril de 10 ml para extraer la solución mezclada y para la inyección.**

- **De ser necesario, use solución para inyección de cloruro de sodio al 0.9% USP, para enjuagar el tubo del dispositivo de acceso venoso central antes o después de la inyección de NOVOSEVEN® RT.**

La etiqueta autoadhesiva que se encuentra en el vial de NOVOSEVEN® RT puede utilizarse para registrar el número de lote.

Eliminación

- **Después de la inyección, deseche debidamente** la jeringa con el equipo de infusión, el vial con el adaptador del vial, todo resto de NOVOSEVEN® RT y otros materiales de residuo según se lo indique el médico o enfermero.

No los deseche con la basura doméstica.



No desconecte el vial del adaptador antes de desecharlo.

No vuelva a usar el equipo.

Para ver la Información completa sobre la receta, lea el otro prospecto incluido en esta caja.

Revisado: 07/2020

Información sobre la PATENTE: <http://novonordisk-us.com/products/product-patents.html>

Novo Nordisk® es una marca registrada de Novo Nordisk A/S.

NOVOSEVEN® es una marca registrada de Novo Nordisk Health Care AG.

Clave® y MicroClave® son marcas registradas de ICU Medical Inc.

InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, InVision-Plus® Junior® son marcas registradas de RyMed Technologies, Inc.

Bionector® es una marca registrada de Vygon.

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Número de licencia: 1261

Versión: 20200710-v8

© 2020 Novo Nordisk
US20NSVN00138 10/20

