



Fundación
Hospital Alcorcón



Tratamiento de la Hemorragia Refractaria o de Riesgo Vital
con FACTOR VIIa RECOMBINANTE (NOVOSEVEN®) por
uso compasivo

GUÍA DE USO

INTRODUCCIÓN

El factor VIIa recombinante (rFVIIa) es un fármaco de síntesis no hemoderivado con potente actividad procoagulante. En Europa su uso está autorizado en el tratamiento de las hemorragias y cirugía de los pacientes con Hemofilia A ó B con inhibidor, déficit severo de Factor VII y Tromboastenia de Glanzman. Además, el rFVIIa ha demostrado disminuir la morbimortalidad de pacientes con hemorragia grave de otro origen que no responde al tratamiento convencional o con riesgo vital inminente; sin embargo, no existen, por el momento, recomendaciones de consenso acerca de las condiciones de uso y dosis para esta indicación no aprobada.

Esta guía pretende, a la luz de la evidencia publicada, orientar a los clínicos acerca del uso eficiente del rFVIIa en el tratamiento de la hemorragia refractaria o de riesgo vital.

CONDICIONES E INDICACIONES DE USO

- Pacientes que presenten indicación de uso y una expectativa de vida, de calidad aceptable, de más de 6 meses
- No se incluyen aquellos pacientes que tengan un defecto concreto de la coagulación que será lo primero a subsanar
- Pacientes con Hemorragia masiva de cualquier origen, con posibilidad razonable de recuperación, que no cede a las medidas hemostáticas médicas o quirúrgicas oportunas en cada caso, sin conseguir la estabilidad hemodinámica tras transfusión masiva (> 3 Litros o reemplazo del 50% de la volemia en tres horas) ni la corrección de la coagulopatía asociada, habiendo empleado reposición con PFC, plaquetas y fibrinógeno

Circunstancias habituales:

- Cirugía compleja
- Politraumatizado grave
- Hemorragia digestiva en cirrótico o fallo hepático
- Hemorragia digestiva sin hepatopatía
- Hemorragia obstétrica
- Rotura vascular espontánea o yatrógena

Es importante destacar que el rFVII actúa de forma sinérgica con el resto de hemoderivados y que su eficacia disminuye en presencia de déficit severo de Fibrinógeno, plaquetas y otros factores de la coagulación, fundamentalmente F V, X, II.

- Pacientes con **Hemorragia aguda recidivante** que no responde a las medidas habituales y precisan transfusión de cuatro concentrados de hematíes o más en menos de 48 horas, sin posibilidad de reparación quirúrgica por las condiciones del paciente (ej amiloidosis) o por no encontrar la fuente de sangrado
- Tratamiento de primera línea en la **hemorragia intracraneal recuperable pero con riesgo de progresión** en paciente sin alteración de la coagulación (pendiente de concretar criterios por Neurología)
- Pacientes con hemorragia muy grave o vital e intoxicación por dicumarínicos cuando no estén disponibles los Concentrados de Complejo Protrombínico (Protromplex®) o NO esté indicado (pacientes menores de edad, pacientes que no consienten la transfusión de hemoderivados)
- Pacientes con hemorragia muy grave o vital e intoxicación por HBPM

Es recomendable que el tratamiento no se retrase cuando está indicado, teniendo en cuenta la demora que puede haber desde que se toma la decisión hasta que se infunde el fármaco.

Tratamiento precoz

Existen situaciones en las que la infusión precoz de rFVII, ***incluso sin haber precisado transfusión masiva o en ausencia de coagulopatía***, mejora el pronóstico vital del paciente; algunas de estas situaciones son:

- Politraumatizado grave
- Shock con acidosis severa
- Hemorragia intracraneal
- Hepatectomía compleja
- Pacientes que no consienten la transfusión de hemoderivados

CONTRAINDICACIONES

Absolutas

- Hipersensibilidad a proteínas de hámster o bovinas

Relativas

 Se debe valorar la relación riesgo-beneficio

- Pacientes con cardiopatía isquémica, angioplastia o stent
- Episodio tromboembólico arterial o venoso reciente
- Embarazo (No hay datos sobre teratogenicidad ni posibles efectos sobre el feto; sin embargo, se ha empleado con éxito en hemorragias muy graves en el curso de la gestación)

PAUTA TERAPÉUTICA

En las publicaciones disponibles las dosis referidas para esta indicación son muy variables, utilizándose en la mayoría de los casos una dosis única. De acuerdo con las dosis más empleadas,

Se recomienda utilizar una dosis de 60-90 microg/kg

- Se debe utilizar el rango más alto de dosis:
 - En niños (Vm más corta, mayor aclaramiento del fármaco)
 - Acidosis severa
 - Situaciones críticas
- Es habitual ajustar la dosis total calculada al menor número de viales

Novoseven®	
En la presentación comercial la concentración de rFVIIa viene expresado en KIU, con la siguiente equivalencia	
Vial 60 KUI	(1,2 mg = 1.200 microg)
Vial 120 KUI	(2,4 mg = 2.400 microg)
Vial 240 KUI	(4,8 mg = 4.800 microg)

- En caso de necesidad, se puede administrar una 2ª dosis e incluso una tercera, generalmente con un intervalo de 2-3h. Este intervalo se puede acortar y aumentar la dosis del fármaco si la respuesta ha sido escasa o nula y la situación es crítica
- Forma de Administración: *bolo* IV (2-3minutos), nunca en gotero ni mezclado en infusión, ver anexo (preparación y administración)

MONITORIZACIÓN

- En los pacientes que presentan alargamiento del tiempo de protrombina y/o APTT, el rFVIIa acorta estos tiempos pero no los normaliza necesariamente.
- Por el momento, ningún test de laboratorio predice la eficacia clínica del rFVIIa. Tal vez, el test más prometedor sea el Tiempo de generación de Trombina actualmente en evaluación con pacientes hemofílicos.
- Por lo tanto, **la respuesta al fármaco se evalúa clínicamente**: cese o disminución de la hemorragia que generalmente es en cuestión de minutos.
- No obstante, es recomendable solicitar los tests de rutina de coagulación y hemograma después de cada intervención terapéutica y como seguimiento, de la forma habitual.
- En los pacientes tratados con rFVIIa se recomienda vigilancia clínica de posibles complicaciones tromboembólicas.

EFECTOS ADVERSOS

- Reacciones alérgicas, leves y poco frecuentes como: rubor facial, prurito, rash, escalofríos, fiebre, náuseas, dolor lumbar. Se ha notificado un único caso de Shock anafiláctico grave
- Trombosis arterial o venosa. Incidencia cercana al 1/10.000 dosis infundidas; en la mayoría de los casos, los pacientes eran de edad avanzada con otros factores de riesgo cardiovascular. El riesgo de trombosis NO tiene relación con la dosis infundida.

SOLICITUD DE NOVOSEVEN® A FARMACIA

Ninguna de las indicaciones incluidas en el protocolo han sido aprobadas hasta la fecha por la Agencia Española del Medicamento, por lo que deberá solicitarse en la modalidad de **USO COMPASIVO**, cumplimentando los documentos “a posteriori” dada la urgencia del tratamiento. En situaciones de extrema urgencia, el facultativo responsable estará exento de solicitar el consentimiento informado tanto “a priori” como “a posteriori”.

Para la recogida del medicamento deberá presentarse una orden médica identificada donde se refleje la dosis solicitada y la firma del médico prescriptor.

ANEXO I: PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

RECONSTITUCIÓN

Presentaciones:

Novoseven 1,2 mg (60 KUI) vial polvo + 2,2 ml de disolvente API

Novoseven 2,4 mg (120KUI) vial polvo + 4,3 ml de disolvente API

Novoseven 4,8 mg (240KUI) vial polvo + 8,5 ml de disolvente API

- Atemperar los viales del producto liofilizado y de disolvente antes de la administración.
- Retirar los capuchones de ambos viales y limpiar con la toallita de alcohol. Dejar secar.
- Monte la aguja de transferencia en la jeringa.y tire hacia atrás del émbolo para cargar aire en la jeringa(el volumen debe ser el mismo que tiene el vial de disolvente)
- Inyecte el aire en el vial de disolvente y manteniendolo boca abajo cargue en la jeringa **todo el volumen de disolvente.**
- Inyecte todo el volumen de disolvente al vial de polvo orientando la aguja a las paredes y girar suavemente hasta que la disolución sea completa evitando la formación de espuma. No agitar.
- La concentración final del producto reconstituido es de 30 KUI/ml
- **No utilice Novoseven si la solución no es clara e incolora.**
- Puede estar listo en 3-5 minutos.

ADMINISTRACIÓN

- Para conseguir la dosis necesaria de un paciente se necesitan reconstituir distintos viales. Todos tienen una concentración final de 30 KUI/ml (600 microgramos/ml).
- Cargar en una jeringa la dosis adecuada empezando por recoger la solución de los viales de menor dosis.
- Deseche la aguja de transferencia y monte en la jeringa el equipo de administración.
- Administrar en 2-5 minutos en **bolo IV.**
- **Nunca se debe administrar diluido** o en perfusión. La concentración necesaria para asegurar el efecto es de 30 KUI/ml.
- Se recomienda administrar inmediatamente una vez reconstituido. En caso de no administrarlo inmediatamente, las soluciones reconstituidas tienen una estabilidad **en el vial** de 24 horas en refrigeración 2-8°C o de 3 horas a T^a ambiente. (No conservar nunca en la jeringa)

UBICACIÓN

En Farmacia, en el cuarto frigorífico, colocado por orden alfabético según el nombre comercial.

DISPONIBILIDAD

Cantidad suficiente aproximada para 3 dosis de 90 mcg/kg en un paciente de 70 kg.

Novoseven 4,8 mg(240 KUI)vial.....3 viales

Novoseven 1,2 mg(60KUI)vial.....3 viales

Novoseven 2,4 mg(120 KUI)vial.....2 viales

Tabla de dosificación de viales de Novoseven® en función del peso:

<u>Dosis/ Peso pac</u>	60 mcg/Kg	70 mcg /Kg	80 mcg/Kg	90 mcg/Kg
50(Kg)	1 de 2,4 mg 1 de 1,2 mg	1 de 2,4 mg 1 de 1,2 mg	1 de 2,4 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg
60(Kg)	1 de 2,4 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg	1 de 4,8 mg	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg
70(Kg)	1 de 4,8 mg	1 de 4,8 mg	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg
80(Kg)	1 de 4,8 mg	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg 1 de 2,4 mg
90(Kg)	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg 1 de 1,2 mg	1 de 4,8 mg 1 de 2,4 mg	1 de 4,8 mg 1 de 2,4 mg 1 de 1,2 mg

ADDENDUM

Seguimiento de esta guía

En el caso de que se use rFVIIa, se debería recoger en la historia del paciente:

- la impresión clínica del médico responsable sobre el grado de eficacia
- dosis total empleada
- hemoderivados pre y post rFVIIa
- posibles efectos adversos

Trimestralmente, un facultativo responsable revisará los casos acumulados y propondrá cambios en la pauta terapéutica y condiciones de uso si fuera pertinente.