

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

Servicio: Hematología y Hemoterapia

Fecha de entrega: 08 junio 2010

Destinatario: Personal Sanitario

Reg: PCM PD 010

CONTROL DE MODIFICACIONES		
DESCRIPCION	Nº Versión	Fecha Edición
Virginia Quirós Redondo	1	5-6-2010

Revisado: Fecha: Firma	Aprobado: Dirección Médica Fecha: 8-6-2010 Firma
------------------------------	--

GUIA USO NOVOSEVEN (FACTOR VIIa RECOMBINANTE)

El objetivo es el de proporcionar una guía para el uso de Novoseven® en nuestro Hospital, basándonos en la experiencia recogida en la literatura, haciendo especial hincapié en el sangrado masivo asociado al trauma, hemorragia cerebral, sangrado periparto y perioperatorio, con el fin de realizar un uso racional del medicamento

INDICACIÓN CLÍNICA SOLICITADA:

1.-INDICACIONES APROBADAS

Novoseven® está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en caso de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- Hemofilia congénita:
 - con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 Unidades Bethesda.
 - en los que se espera una respuesta a la administración de factor VIII o factor IX.
- Hemofilia adquirida.
- Déficit congénito de factor VII.
- Tromboastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con historia anterior o actual de resistencia a transfusiones de plaquetas.

2.- USO FUERA DE INDICACIÓN

Tratamiento de la hemorragia masiva no controlada con medidas quirúrgicas apropiadas y/o sin opción quirúrgica y tratamiento intensivo con hemoderivados

POLITRAUMATISMO SEVERO CON HEMORRAGIA MASIVA

- **HEMORRAGIA CEREBRAL.**
- **HEMORRAGIA POSTPARTO.**
- **OTRAS:**

- COAGULOPATIA EN EL FALLO HEPÁTICO.
- REVERTIR LA COAGULACIÓN.
- DESÓRDENES PLAQUETARIOS.
- SANGRADO PERIOPERATORIO.

Las condiciones generales exigidas para poder solicitar el uso fuera de indicación son las siguientes:

- 1-Situación clínica recuperable con sangrado masivo incontrolable: no debe emplearse como solución paliativa.
- 2-Ausencia de una clara causa orgánica responsable de la hemorragia, especialmente en pacientes quirúrgicos.
- 3-Persistencia de la hemorragia a pesar de las medidas terapéuticas de corrección empleadas:

- Transfusión de hemoderivados:
 - *Trombocitopenia: transfusión de concentrados de plaquetas.
 - *Hipofibrinogenemia: administración de fibrinógeno (Haemocomplettan®).
 - *Coagulopatía:
 - Transfusión de plasma fresco congelado (PFC).
 - Administración de complejo protrombínico (Prothromplex®) en los casos de anticoagulación oral (antagonistas de la vitamina K) y/o hepatopatía con predominio de afectación del tiempo de protrombina.
- Tratamiento farmacoterapéutico:
 - Antifibrinolíticos: ác. Tranexámico (Amchafibrin®), ác. E-aminocaproico (Caproamin®), Desmopresina (DDAVP)(Minurin®)

- 4-Procurar conseguir la mayor estabilidad posible compensando los trastornos de la hemorragia masiva: hipotermia, acidosis y anemia.

***El sangrado masivo es definido como uno de los siguientes:**

- Pérdida de un volumen sanguíneo en 24 horas (10 CH en un paciente de 70 Kg).
- Pérdida de un 50% del volumen sanguíneo en 3 horas.
- Pérdida de sangre de 150 mL/min.
- Pérdida de sangre de 1.5 mL/Kg durante \geq 20 minutos.

CONTRAINDICACIONES

➤ Absolutas:

-Paciente no recuperable, identificado de acuerdo a la evaluación clínica del equipo médico.

-Alergia a proteínas murinas o bovinas, o al compuesto.

➤ Relativas:

- Historia de eventos tromboembólicos (ej. embolismo pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda) en los 6 meses previos.

➤ Embarazo y lactancia:

A partir de estudios de reproducción animal se concluyó que la administración de Novoseven® no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo del feto, fertilidad y función reproductora. **No se sabe si Novoseven® puede causar daño al feto**, cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad de reproducción. Sólo se debe administrar a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

No se sabe si Novoseven® se excreta por la leche materna, por lo que se debe tener cuidado cuando se administra a una madre en período de lactancia.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa ó galactosa, ó insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben usar este medicamento

GUÍA DE ADMINISTRACIÓN

- El rFVIIa debería ser administrado tan pronto como sea posible (tras el fallo de los tratamientos convencionales para controlar el sangrado).
- Previo a la administración del fármaco se exige la cumplimentación del consentimiento informado de administración de medicamentos fuera de indicación (el mismo modelo que para uso compasivo), por parte del médico prescriptor y del paciente o en su defecto, del representante legal del mismo.
- Avisar lo antes posible al Servicio de Transfusión para la preparación de los hemoderivados que pudieran ser necesarios.

CONDICIONES PREADMINISTRACIÓN

- **Transfusión de al menos 6 concentrados de hematíes.**
- **Parámetros hematológicos:**
 - Fibrinógeno ≥ 50 mg/dL (preferiblemente 100 mg dL).
 - Plaquetas $\geq 50.000 \times 10^9/L$ (preferiblemente $100.000 \times 10^9/L$).
 - Hematocrito $> 24\%$
- **pH** La evidencia clínica y de laboratorio sugiere que la eficacia del rFVIIa disminuye con un pH de ≤ 7.1 . Por ello, la corrección del pH ≥ 7.2 es recomendada previo a su administración.
- **Temperatura corporal.** El rFVIIa mantiene su actividad en presencia de hipotermia, y por ello, no limita su uso. Sin embargo, la temperatura corporal debería ser restaurada a valores normales tanto como sea posible.

DOSIS

En la bibliografía revisada se han empleado numerosos esquemas de administración, no habiéndose establecido dosis precisas para las distintas indicaciones. Por ello, el esquema y dosis indicadas en esta guía son orientativas (basadas principalmente en

la experiencia de la administración en trauma), pudiendo posteriormente modificarse en función de la experiencia desarrollada en nuestro hospital.

Nota: Habitualmente una dosis única de rFVIIa suele ser suficiente para controlar el sangrado, por lo que se debe ser muy cauto y valorar adecuadamente al paciente antes de considerar una repetición de dosis.

Las dosis del rFVIIa que se han utilizado para indicaciones no incluidas en ficha técnica varían entre un rango de 60-120µg/kg mayoritariamente. La dosis propuesta en ficha técnica es de 90µg/kg, por lo que se recomienda esta dosis.

Administración de factor rVIIa (60-90 mcg/Kg)
Precondición: Fibrinógeno > 50 mg/dl, Plaquetas > 50.000 y pH > 7.21

La administración se realiza en bolo intravenoso durante 2-5 minutos después de la reconstitución del preparado, nunca en gotero ni mezclado en infusión.

En caso de no observar ninguna respuesta con la primera dosis, no se deberá continuar con el tratamiento.

Si la respuesta obtenida con la primera dosis no fuera completa, se podrá utilizar una segunda dosis e incluso una tercera con un intervalo de 2-3 horas.

TABLA DE DOSIFICACIÓN DE VIALES DE NOVOSEVEN EN FUNCIÓN DEL PESO

<u>Dosis</u>	60 mcg/Kg	70 mcg /Kg	80 mcg/Kg	90 mcg/Kg
Peso pac				
50(Kg)	3 mg	3,5 mg	4 mg	4 mg
60(Kg)	3,6 mg	4,2 mg	4,8 mg	4,8 mg
70(Kg)	4,2 mg	4,9 mg	5,6 mg	5,6 mg
80(Kg)	4,8 mg	5,6 mg	6,4 mg	6,4 mg
90(Kg)	5,4 mg	6,3 mg	7,2 mg	7,2 mg

PRESENTACIONES del Novoseven[®] disponibles en el hospital

- ❖ Vial de 2,mg (100 KUI) =2.000 microg
- ❖ Vial de 5 mg (250 KUI) =5.000 microg

Cuando se dosifique un tratamiento hay que procurar ajustar los viales a la dosis correspondiente para desechar lo mínimo posible.

LOCALIZACIÓN

Disponible sólo en Servicio de Farmacia (nevera del almacén (al lado de la puerta del cuarto de estupefacientes))

Registrar salida y comunicar NH^a y nombre del paciente en el que se ha utilizado al SF.

STOCK

Se dispone de un stock de 1 vial de 5mg y 2 viales de 2mg.

En cualquier caso, una vez administrada la primera dosis deberá solicitarse un préstamo a otro centro para reponer el stock por si fuera necesario administrar otra dosis

RECONSTITUCIÓN

Los viales del disolvente y el polvo de NovoSeven deben estar a temperatura ambiente cuando se vayan a reconstituir. Retire los capuchones de plástico de los dos viales. No utilice los viales si los capuchones están sueltos o faltan. Limpie los tapones de goma de los viales con la toallita impregnada en alcohol y déjelos secar antes de su uso. Utilice una jeringa desechable de un tamaño apropiado y un adaptador del vial, una aguja de transferencia (20 – 26 G) u otros dispositivos adecuados.

- Coloque el adaptador del vial en el vial de disolvente. Si utiliza una aguja de transferencia, enrósquela firmemente en la jeringa.
- Tire del émbolo para cargar un volumen de aire equivalente a la cantidad de disolvente contenida en el vial (ml equivale a cc en la jeringa).
- Enrosque la jeringa firmemente en el adaptador del vial sobre el vial de disolvente. Si utiliza una aguja de transferencia, insertela en el tapón de goma del vial de disolvente.

Inyecte el aire en el vial presionando el pulsador hasta que sienta una clara resistencia.

- Sujete la jeringa con el vial de disolvente invertido. Si utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de que la punta de la aguja está dentro del disolvente. Tire del émbolo para extraer el disolvente y pasarlo a la jeringa.
- Retire el vial de disolvente vacío. Si utiliza un adaptador del vial, incline la jeringa para retirarla del vial.
- Ajuste la jeringa con el adaptador del vial o la aguja al vial de polvo. Si utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de introducirla en el centro del disco de goma. Sujete la jeringa ligeramente inclinada con el vial hacia abajo. Presione el émbolo lentamente para inyectar el disolvente en el vial de polvo. Asegúrese de que el disolvente no caiga directamente sobre el polvo de NovoSeven ya que esto puede producir espuma.
- Gire suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial ya que esto puede producir espuma.
- Tras la reconstitución se obtiene una concentración de 1mg/ml

Una vez reconstituida la solución de NovoSeven es incolora y debe inspeccionarse visualmente antes de su administración por si hubiera partículas o signos de decoloración.

No se debe conservar NovoSeven reconstituido en jeringas de plástico.

Se recomienda administrar NovoSeven inmediatamente después de la reconstitución.

ADMINISTRACIÓN

- Asegúrese de que el émbolo está presionado a fondo antes de dar la vuelta a la jeringa (puede haber sido expulsado por la presión en la jeringa). Si utiliza una aguja de transferencia, asegúrese de que la punta de la aguja está dentro de la solución. Sujete la jeringa con el vial invertido y tire del émbolo para cargar toda la solución en la jeringa.

- Si utiliza un adaptador del vial, desenrosque el adaptador del vial con el vial vacío. Si utiliza una aguja de transferencia, retirela del vial, colóquele el capuchón y quite la aguja de la jeringa.
- Ahora NovoSeven está listo para inyectar. Busque un lugar adecuado e inyecte lentamente NovoSeven en una vena en un período de 2-5 minutos sin retirar la aguja del lugar de inyección

CONSERVACIÓN

Se conserva en nevera a una temperatura entre 2° y 8° C.

Conservar en el envase original para preservarlo de la luz.

No congelar para evitar daños en el vial de disolvente

ESTABILIDAD

Después de la reconstitución el producto es estable química y físicamente durante 6 horas a 25°C y 24 horas a 5°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente

MONITORIZACIÓN

-Actualmente, no hay métodos de laboratorio para monitorizar el efecto del rFVIIa (la tromboelastografía rotacional y la generación de trombina son futuros test candidatos para la evaluación de la eficacia del rFVIIa).

-El mejor indicador de la eficacia del rFVIIa para controlar la hemorragia es juzgada por una evidencia visual, estabilización hemodinámica y una reducción en la demanda de componentes sanguíneos.

-Se realizará un estudio de coagulación y de D-Dímero inmediatamente antes y 15 minutos después de la administración del rFVIIa. Es esperable que el tiempo de protrombina se acorte, frecuentemente por debajo del rango normal esperado, pero esto no refleja la eficacia.

-Considerar la realización de un screening posterior de trombosis venosa profunda al 3°-5° día de la administración.

BIBLIOGRAFÍA

- Emerging Off-Label Uses for Recombinant Activated Factor VII: Grading the Evidence. *T. Crit Care Clin* 2005;21:611-632.
- The emerging role of recombinant activated Factor VII (rFVIIa) in the treatment of blunt traumatic haemorrhage. *Expert Opin. Biol. Ther* 2006;6(1):73-81.
- Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3: 640-648.
- A critical appraisal of the use of recombinant factor VIIa in acquired bleeding conditions. *British Journal of Haematology* 2006;133:355-363.
- Recombinant Activated Factor VII in the control of traumatic bleeding. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care. Compendium* (October 2005).
- Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *British Journal of Anaesthesia* (advance access published June 17, 2005).
- Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia* 2005;94 (5): 592-595.
- Successful Use of Recombinant Factor VIIa for Treatment of Severe Postpartum Hemorrhage. *American Journal Of Critical Care* 2006;15 (4):399-341.
- Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *N England J Med* 2005;352:777-85.
- Selin S, Tejani A. Recombinant activated factor VII for bleeding in patients without inherited bleeding disorders. (Issues in emerging health technologies issue 82). Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
- Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Factor VIIa recombinante para la prevención y el tratamiento de las hemorragias en pacientes sin hemofilia (Revisión Cochrane traducida).
- Vincent JL et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding--a European perspectiva. *Crit Care.* 2006;10(4):R120.