



Eptacog alfa (activado) es el factor de coagulación VIIa recombinante con un peso molecular de aproximadamente 50 000 dalton, producido por ingeniería genética.

USO CLÍNICO

Indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos los siguientes grupos de pacientes, sin restricción de edad (**A**):

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX >5 unidades Bethesda (UB). Clase I, categoría B.
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII. Clase IIa, categoría B (sangrado) o C (hemorragia posquirúrgica; profilaxis) en niños.
- En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa o HLA.
- Pacientes con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas. IIb; C en niños.

Otros usos:

- Deficiencia adquirida de factor VIII (**E: off-label**): la evidencia favorece la eficacia. Recomendación clase IIa; evidencia categoría B (sangrado) o C (hemorragia posquirúrgica; profilaxis) en niños. No se han hallado diferencias en las edades 0-16 años.
- Hemorragia posquirúrgica; cirugía cardiaca (**E: off-label**): la evidencia favorece la eficacia. IIb; B.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

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

Debe administrarse cuanto antes después de iniciarse un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg, administrada como inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

- **Dosis en niños.** La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes

pediátricos con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos. Se han empleado dosis de 35-120 µg/kg con resultados satisfactorios.

- **Intervalo posológico.** Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia. Si se precisa continuar el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.
- **Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo tratamiento en el domicilio).** La administración precoz ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas, de intensidad leve a moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:
 - Dos a tres inyecciones de 90 µg/kg administradas a intervalos de 3 horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 µg/kg.
 - Una única inyección de 270 µg/kg.

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas.

- **Episodios hemorrágicos graves.** Se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas, hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1-2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el periodo que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2-3 semanas, pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.
- **Procedimiento invasivo / cirugía.** Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg/kg inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y a continuación a intervalos de 2-3 horas durante las primeras 24-48 horas, dependiendo de la intervención practicada y del estado clínico del paciente.

En cirugía menor, los *bolus* deben continuarse cada 2 horas durante las primeras 48 horas, y luego cada 2-6 horas hasta la cicatrización.

En cirugía mayor, se debe mantener la administración de la dosis a intervalos de 2-4 horas, durante 5-7 días. A continuación, se puede aumentar el intervalo de dosificación a 4-8 horas durante otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados durante 2-3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

Hemofilia adquirida

Se debe administrar tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada es de 70-90 µg/kg, administrada mediante inyección en bolo intravenoso lento (2-5 minutos cada 2-3 horas hasta hemostasia).

Después de la dosis inicial de NovoSeven® se pueden administrar otras inyecciones si se necesitan. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el carácter invasivo de los procedimientos o la cirugía a realizar.

El intervalo tras la dosis inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido el control de la

hemostasia, el intervalo de dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante tanto tiempo como se considere necesario.

Deficiencia de factor VII

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 15-30 µg/kg administrada cada 4-6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y frecuencia de inyección deben adaptarse individualmente a cada persona.

- **Deficiencia de factor VII en hemorragia poscirugía; profilaxis.** Para la prevención de la hemorragia en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos se recomienda una dosis de 15-30 µg/kg en bolo IV de 2-5 minutos, cada 4-6 horas, hasta que se consiga la hemostasia.

Trombastenia de Glanzmann

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 µg (rango 80-120 µg)/kg administrada a intervalos de 2 horas (1,5-2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua.

Para aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas son la primera línea de tratamiento en la trombastenia de Glanzmann.

Deficiencia del factor VIII

- Sangrado: 70-90 µg/kg cada 2-3 horas hasta la hemostasia.
- Hemorragia poscirugía; profilaxis: 70-90 µg/kg cada 2-3 horas hasta la hemostasia.

Administración: reconstituir la solución y administrar como una inyección en bolo intravenoso a lo largo de 2-5 minutos.

CONTRAINDICACIONES

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

PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

rFVIIa puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino). Existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En estos casos se debe considerar el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo

anafiláctico. En caso de *shock*, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Si estos síntomas aparecen, se debe advertir al paciente que debe interrumpir el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

Eventos trombóticos

En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una coagulación intravascular diseminada (CID) asociada al tratamiento con Eptacog alfa (activado). En dicha situación se pueden encontrar pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar Eptacog alfa (activado) a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes posoperados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Inhibidor

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de rFVIIa. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos. El riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII es desconocida.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Se describen solo los de relevancia clínica y no hay ninguna reacción adversa frecuente o muy frecuente. Para el resto, consultar ficha técnica.

Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$):

- Coagulación intravascular diseminada (CID). Coagulopatía.
- Hipersensibilidad.
- Cefalea.
- Acontecimientos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal).
- Angina de pecho.
- Náuseas.
- Aumento de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):

- Acontecimientos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, trombosis en el lugar

de inyección, embolia pulmonar, acontecimientos tromboembólicos en el hígado como trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal).

- Disminución de la respuesta terapéutica.
- Fiebre.
- Sarpullido (como dermatitis alérgica y sarpullido eritematoso); prurito y urticaria.

Reacciones adversas notificadas exclusivamente en el periodo poscomercialización (frecuencia desconocida): reacción anafiláctica, trombos intracardiacos, rubefacción, angioedema.

Pacientes con hemofilia adquirida

En estudios clínicos aparecieron las siguientes reacciones adversas con más frecuencia: acontecimientos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), acontecimientos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náuseas, fiebre, sarpullido eritematoso y niveles elevados de los productos de degradación de la fibrina.

Formación de anticuerpos inhibidores

- Hemofilia A o B. No se ha notificado la formación de anticuerpos frente a rFVIIa o frente a FVII en pacientes con hemofilia A o B.
- Deficiencia congénita de FVII. Se ha notificado el desarrollo de anticuerpos inhibidores a NovoSeven® congénita de FVII. Se notificó como único efecto adverso la formación frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) de anticuerpos frente a FVIIa y FVII; se debe monitorizar a estos pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos

Cuando se administra a pacientes para indicaciones no autorizadas, son frecuentes los acontecimientos tromboembólicos arteriales ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

No se ha establecido la seguridad y eficacia para indicaciones no autorizadas y, por tanto, no debe utilizarse de este modo. Los acontecimientos tromboembólicos pueden dar lugar a parada cardíaca.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se desconoce el riesgo de una posible interacción con concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones ricas en actividad fibrinolítica, tales como la cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante es limitada.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes

- Polvo: cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, glicilglicina, polisorbato 80, manitol, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).
- Disolvente: histidina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido sódico (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

Conservación

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar el polvo y el disolvente protegidos de la luz.
- No congelar.
- No se debe conservar reconstituido en jeringas de plástico.

Estabilidad

El tiempo de validez del producto una vez envasado para su comercialización es de 3 años. Después de la reconstitución, el producto es estable química y físicamente durante 24 horas a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberán ser más de 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Incompatibilidades

No se debe mezclar con soluciones para perfusión ni se debe administrar en goteo.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): American Pharmacists Association-Lexi Comp; 2010

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).