



NOVOSEVEN[®] SERINGA PREENCHIDA

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

**PÓ LIOFILIZADO EM FRASCO E DILUENTE
EM SERINGA PREENCHIDA PARA
SOLUÇÃO INJETÁVEL**

1 MG

2 MG

5 MG

NovoSeven® Seringa Preenchida
alfaetacogue ativado

fator recombinante de coagulação VIIa

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoSeven® Seringa Preenchida

alfaetacogue ativado (fator recombinante de coagulação VIIa)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável

NovoSeven® Seringa Preenchida está disponível nas seguintes apresentações:

NovoSeven® Seringa Preenchida 1 mg (50 KUI)

1 frasco com 1 mg (50 KUI) de pó liofilizado + 1 seringa preenchida com 1 mL de diluente + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco.

NovoSeven® Seringa Preenchida 2 mg (100 KUI)

1 frasco com 2 mg (100 KUI) de pó liofilizado + 1 seringa preenchida com 2 mL de diluente + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco.

NovoSeven® Seringa Preenchida 5 mg (250 KUI)

1 frasco com 5 mg (250 KUI) de pó liofilizado + 1 seringa preenchida com 5 mL de diluente + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

A substância ativa é o fator recombinante de coagulação VIIa (alfaetacogue ativado).

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® Seringa Preenchida 1 mg (50 KUI) contém:

alfaetacogue ativado.....1 mg

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® Seringa Preenchida 2 mg (100 KUI) contém:

alfaetacogue ativado.....2 mg

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® Seringa Preenchida 5 mg (250 KUI) contém:

alfaetacogue ativado.....5 mg

Excipientes:

Pó liofilizado: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, glicilglicina, polissorbato 80, manitol, sacarose e metionina.

Diluente: histidina e água para injetáveis.

Após a reconstituição, 1 mL da solução contém 1 mg de alfaetacogue ativado.

1 KUI é igual a 1000 UI (Unidades Internacionais).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NovoSeven® é indicado para o tratamento de episódios de sangramento e para a prevenção de sangramento associado a cirurgia ou outros procedimentos invasivos nos seguintes grupos de pacientes:

- Nos pacientes com hemofilia congênita com inibidores para fatores de coagulação VIII ou IX > 5 Unidades Bethesda (UB);

- Nos pacientes com hemofilia congênita com expectativa de resposta anamnésica alta à administração dos fatores VIII ou IX;
- Nos pacientes com hemofilia adquirida;
- Nos pacientes com deficiência congênita do FVII;
- Nos pacientes com trombastenia de Glanzmann com refratariedade passada ou presente à transfusão de plaquetas, ou onde as plaquetas não estão prontamente disponíveis.

Hemorragia pós-parto grave

NovoSeven® é indicado para o tratamento de hemorragia pós-parto grave, em pacientes com ou sem distúrbios hemorrágicos, quando os medicamentos uterotônicos são insuficientes para alcançar a hemostasia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo de tratamento domiciliar com NovoSeven®:

Eficaz (88 – 92%) em pacientes com hemofilia com inibidores, com uma média de 2,2 doses, quando utilizada a posologia recomendada¹.

- Programa de uso compassivo:

Taxas de eficácia global obtidas no programa de uso compassivo de 85% para hemorragias graves e de 91% para hemorragias cirúrgicas².

- Estudo de cirurgia:

Em 97% dos pacientes, a perda de sangue durante a cirurgia foi considerada igual ou menor que a esperada em comparação com uma população normal. Em pacientes submetidos à cirurgia maior, 83% apresentaram uma hemostasia satisfatória até o 5º dia com utilização das doses recomendadas. Em pacientes submetidos à cirurgia menor, 100% dos pacientes obtiveram uma hemostasia satisfatória até o 5º dia³.

- Deficiência congênita de fator VII:

A taxa de eficácia obtida foi de 86% em sangramentos não cirúrgicos e 96% em cirurgias⁴.

Em um estudo observacional (F7HAEM-3578) com indivíduos com deficiência congênita do fator VII, a dose mediana para a profilaxia de longo prazo para prevenir hemorragia em 22 pacientes pediátricos (com idade inferior a 12 anos) com deficiência do fator VII e um fenótipo clínico grave, foi de 30 µg/kg (intervalo entre 17 µg/kg a 200 µg/kg; a dose usada com mais frequência foi de 30 µg/kg em 10 pacientes), com uma frequência mediana de dose de 3 doses por semana (intervalo entre 1 a 7; a frequência de dose notificada mais frequentemente foi de 3 por semana em 13 pacientes).

No mesmo registo, 3 em 91 pacientes submetidos a cirurgia sofreram eventos tromboembólicos.

- Trombastenia de Glanzmann:

NovoSeven® foi eficaz em 96% dos episódios hemorrágicos em pacientes com trombastenia de Glanzmann⁵. Um estudo observacional (F7HAEM-3521) abrangeu 133 pacientes com Trombastenia de Glanzmann tratados com NovoSeven®. A dose mediana por infusão para o tratamento de 333 episódios de sangramento foi de 90 µg/kg (intervalo de 28 a 450 µg/kg). NovoSeven® foi utilizado em 157 procedimentos cirúrgicos, em dose mediana de 92 µg/kg (até 270 µg/kg). O tratamento com NovoSeven®, isoladamente ou em combinação com antifibrinolíticos e/ou plaquetas, foi definido como eficaz quando o sangramento foi interrompido por pelo menos 6 horas. As taxas de eficácia foram de 81% e 82%, respectivamente, em pacientes com refratariedade positiva ou negativa para transfusões de plaquetas, e 77% e 85%, respectivamente, em pacientes com teste positivo ou negativo para anticorpos para plaquetas. O status positivo indica pelo menos uma resposta positiva em qualquer admissão⁶.

Em um estudo clínico (F7HAEM-1510), pacientes com hemofilia A ou B com inibidores foram alocados para uma dose de 90 µg/kg x 3 (dose padrão) e uma dose de 270 µg/kg (dose única) de NovoSeven®, utilizando um desenho duplo-cego cruzado randomizado. A avaliação da eficácia feita pelos dois métodos, mostrados na Tabela 1, resultou numa eficácia similar entre os dois grupos⁷.

Tabela 1 Resultados de eficácia do estudo F7HAEM-1510

Tratamento/avaliação	Hemostasia bem-sucedida ^{a)}	Taxa de eficácia ^{b)}
Dose padrão	87,5% (18/21 episódios)	70% (14/20 episódios)
Dose única	90,5% (19/21 episódios)	65% (13/20 episódios)

- a) Porcentagem de pacientes que alcançaram hemostasia sem a necessidade de agentes hemostáticos adicionais dentro de 48 horas.
- b) Escala de resposta global ao tratamento (avaliação abrangente baseada na dor e mobilidade articular).

Em outro estudo clínico (F7HAEM-2068), pacientes com hemofilia A ou B foram alocados para uma dose de 90 µg/kg x 3 (dose padrão) e uma dose de 270 µg/kg (dose única) de NovoSeven®, bem como uma dose única de 75 U/kg de Concentrado de Complexo Protrombínico ativado (CCPa), usando um desenho cruzado randomizado duplo-cego (duplo-cego para doses de NovoSeven®). A avaliação da eficácia foi feita por dois métodos apresentados na Tabela 2. A porcentagem de pacientes que requereram administração de medicação de resgate foi significativamente menor no grupo de dose única em comparação com o grupo CCPa ($p = 0,032$). As taxas de eficácia medidas com a escala de resposta global ao tratamento não foram significativamente diferentes entre os três grupos de dose⁸.

Tabela 2 Resultados de eficácia do estudo F7HAEM-2068

Tratamento/avaliação	Administração de medicação de resgate ^{c)}	Taxa de eficácia ^{d)}
Dose padrão	9,1% (2/22 episódios)	54,5% (12/22 episódios)
Dose única	8,3% (2/24 episódios)	37,5% (9/24 episódios)
CCPa dose única	36,4% (8/22 episódios)	27,3% (6/22 episódios)

- c) Número de pacientes que requereram agentes hemostáticos adicionais para controlar o sangramento dentro de 9 horas.
- d) Escala de resposta global ao tratamento (avaliação abrangente baseada na dor e mobilidade articular).

- Hemorragia pós-parto grave⁹

A eficácia e segurança de NovoSeven® foi avaliada em 84 mulheres com hemorragia pós-parto grave em um estudo clínico aberto, multicêntrico. As pacientes foram randomizadas para o tratamento com uma dose única de 60 µg/kg de NovoSeven® (em complemento ao tratamento padrão; N = 42) ou para o tratamento de referência (apenas tratamento padrão; N = 42), após ineficácia dos medicamentos uterotônicos (sulproston). Os grupos de tratamento eram bem equilibrados, com relação às características demográficas e ao tratamento da hemorragia pós-parto, antes da randomização. O fibrinogênio e o ácido tranexâmico fizeram parte do tratamento padrão. Estava disponível informação sobre o uso de fibrinogênio/ácido tranexâmico em, aproximadamente, 57% das pacientes no grupo de NovoSeven® e em 43% das pacientes no grupo de referência. Destas, cerca de 40% das pacientes em ambos os grupos receberam fibrinogênio e/ou ácido tranexâmico. A hemorragia foi considerada como resolvida (ou seja, sucesso do tratamento) quando o fluxo sanguíneo estimado diminuiu para menos de 50 mL por 10 minutos, no período de 30 minutos após a randomização. Quando não foi possível controlar a hemorragia ou não foi possível tratá-la, foi considerado o uso de procedimentos invasivos.

Na análise primária, um número inferior de mulheres no grupo de NovoSeven® (21 vs. 35) teve, pelo menos, uma embolização e/ou uma ligadura arterial, comparado ao grupo de referência, correspondendo a uma redução relativa do risco estatisticamente significativa de 40% no grupo de NovoSeven®, em comparação com o grupo de referência (risco relativo = 0,60 (intervalo de confiança 95%: 0,43 – 0,84, $p = 0,0012$)).

No grupo de referência, 8 em 42 pacientes receberam NovoSeven® mais tardiamente como tratamento compassivo, numa tentativa de evitar uma histerectomia de resgate, com sucesso em 2 casos.

1. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80(6): 912-918.
2. Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999; 5(4): 253-259.
3. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, et al. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven®) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 773-778.
4. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII - a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12 (1): 19-27.
5. Poon MC, Demers C, Jobin F, et al. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999; 94(11): 3951-3953.
6. Estudo F7HAEM-3521: Treatment of Glanzmann's Thrombasthenia: A Prospective Observational Registry.

7. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95(4):600-605.
8. Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 µg/kg-dose rFVIIa vs. standard 90 µg/kg-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* 2008, 14, 287–294.
9. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, Roger-Christoph S, Chauleur C, Morau E, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Raucoules M, Bongain A, Boehlen F, de Moerloose P, Bouvet S, Fabbro-Peray P, Gris JC. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr;13(4):520-9. doi: 10.1111/jth.12844. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25594352.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

NovoSeven® contém o fator recombinante de coagulação VII ativado (rFVIIa). O mecanismo de ação inclui a ligação do fator VIIa ao fator tecidual exposto. Esse complexo ativa o fator IX para fator IXa e o fator X para fator Xa, levando à conversão inicial de pequenas quantidades de protrombina em trombina. A trombina induz a ativação de plaquetas e fatores V e VIII no local da lesão e a formação do tampão hemostático pela conversão do fibrinogênio em fibrina. Doses farmacológicas de NovoSeven® ativam o fator X diretamente na superfície das plaquetas ativadas, localizadas no local da lesão, independentemente do fator tecidual. Isto resulta na conversão de protrombina em grandes quantidades de trombina, independentemente do fator tecidual.

Efeitos Farmacodinâmicos

O efeito farmacodinâmico do fator VIIa causa formação local aumentada de fator Xa, trombina e fibrina. O tempo para o pico da atividade coagulante após a administração de NovoSeven® foi de, aproximadamente, 10 minutos nos indivíduos com ou sem hemofilia. Um risco teórico de desenvolvimento de ativação do sistema de coagulação, em pacientes que tenham doenças de base que os predisponham à Coagulação Intravascular Disseminada (CID), não pode ser totalmente excluído.

Propriedades farmacocinéticas

- Pacientes sadios

Distribuição, eliminação e linearidade

Através de um ensaio de coagulação do fator VII, a farmacocinética de rFVIIa foi investigada em 35 pacientes caucasianos e japoneses sadios em um estudo de dose escalonada. Os pacientes foram estratificados de acordo com sexo e grupo étnico e administrados com 40, 80 e 160 µg de rFVIIa por kg de peso corporal e/ou placebo (3 doses cada). As propriedades farmacocinéticas foram similares entre os sexos e grupos étnicos. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio variou de 130 a 165 mL/kg. O valor médio de clearance variou de 33,3 a 37,2 mL/h x kg. A meia-vida terminal média variou de 3,9 a 6,0 horas. Os perfis farmacocinéticos indicaram proporcionalidade de dose.

- Hemofilia A e B com inibidores

Distribuição, eliminação e linearidade

Através de um ensaio com fator VIIa, as propriedades farmacocinéticas de rFVIIa foram investigadas em 12 pacientes pediátricos (2-12 anos) e 5 pacientes adultos em situação sem hemorragia. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 196 mL/kg em pacientes pediátricos versus 159 mL/kg em adultos. O clearance médio foi aproximadamente 50% maior em pacientes pediátricos em relação aos pacientes adultos (78 versus 53 mL/h x kg), enquanto a meia-vida terminal média foi de 2,3 horas em ambos os grupos. O clearance se mostrou relacionado com a idade, por isso, em pacientes mais jovens o clearance pode estar aumentado em mais de 50%. A proporcionalidade de dose foi estabelecida em crianças para as doses investigadas de 90 e 180 µg por kg de peso corporal, que está de acordo com achados anteriores em doses menores (17,5-70 µg/kg de rFVIIa).

- Deficiência de fator VII

Distribuição e eliminação

A farmacocinética de dose única do rFVIIa, 15 e 30 µg por kg de peso corporal, não mostrou qualquer diferença significativa entre as duas doses usadas com relação aos parâmetros dose-independentes: clearance corporal total (70,8-79,1 mL/h x kg), volume de distribuição no estado de equilíbrio (280-290 mL/kg), tempo médio de residência (3,75-3,80 h) e meia-vida (2,82-3,11 h). A média de recuperação plasmática in vivo foi de aproximadamente 20%.

- Trombastenia de Glanzmann

A farmacocinética de rFVIIa em pacientes com trombastenia de Glanzmann não foi investigada, mas é esperado que seja similar à farmacocinética em pacientes com hemofilia A e B.

- Hemorragia pós-parto grave

A farmacocinética de NovoSeven® em pacientes com hemorragia pós-parto grave não foi investigada.

Dados de segurança pré-clínica

Todos os achados no programa de segurança pré-clínica foram relacionados ao efeito farmacológico de rFVIIa. Um efeito sinérgico potencial do tratamento combinado com rFXIII e rFVIIa em um modelo cardiovascular avançado em macacos cinomolgos resultou em um efeito farmacológico exagerado (trombose e morte) em doses mais baixas do que quando administrados individualmente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso se o paciente apresentar hipersensibilidade à substância ativa, aos excipientes listados em “Composição” ou à proteína de camundongo, hamster ou bovina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em condições patológicas nas quais o fator tecidual possa estar expresso mais amplamente do que o considerado normal, pode haver um risco de desenvolvimento de eventos trombóticos ou indução de coagulação intravascular disseminada (CID) em associação ao tratamento com NovoSeven®. Estas situações podem incluir pacientes com doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento/politraumatismo, septicemia ou CID. Por causa do risco de complicações tromboembólicas, deve-se ter cuidado ao administrar NovoSeven® em pacientes com doença cardíaca coronariana, pacientes com doença hepática, pacientes no pós-operatório, mulheres grávidas ou no periparto, recém-nascidos ou pacientes com risco de eventos tromboembólicos ou CID. Em cada uma destas situações, o benefício potencial de tratamento com NovoSeven® deve ser levado em consideração em contrapartida ao risco destas complicações.

Na hemorragia pós-parto grave e gravidez, as condições clínicas (parto, hemorragia grave, transfusão, CID, cirurgia/procedimentos invasivos e coagulopatia) são fatores que contribuem para o risco tromboembólico; e em especial, para o risco de tromboembolismo venoso, associado à administração de NovoSeven® (vide “9. Reações adversas”).

Como fator recombinante de coagulação VIIa, NovoSeven® pode conter traços de IgG de camundongo, IgG bovina e outras proteínas residuais de cultura (proteínas de soro de hamster e bovina). Existe a remota possibilidade de que o paciente tratado com este produto possa desenvolver hipersensibilidade a essas proteínas. Nesses casos, deve-se considerar o tratamento com anti-histamínico intravenoso.

Se ocorrerem reações alérgicas ou de tipo anafilático, a administração deve ser descontinuada imediatamente. Em caso de choque anafilático, deve-se iniciar tratamento médico padrão para choque anafilático. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade. Se tais sintomas ocorrerem, o paciente deve ser aconselhado a descontinuar o uso do produto imediatamente e entrar em contato com seu médico.

Em caso de sangramento grave, o produto deve ser administrado em hospitais preferencialmente especializados no tratamento de pacientes com hemofilia e inibidores dos fatores de coagulação VIII ou IX, ou se não for possível, em estreita colaboração com um médico especializado no tratamento da hemofilia.

Se o sangramento não for controlado, a hospitalização é obrigatória. Pacientes/cuidadores devem informar o médico o mais cedo possível sobre toda utilização de NovoSeven®.

Pacientes com deficiência do fator VII devem ser monitorados pelo tempo de protrombina e atividade de coagulação do fator VII antes e depois da administração de NovoSeven®. Em caso de falha para alcançar o nível de atividade do fator VIIa esperado ou se o sangramento não for controlado após tratamento com as doses recomendadas, pode-se suspeitar da formação de anticorpo e deve-se realizar análise para anticorpos. Trombose foi relatada em pacientes com deficiência de fator VII recebendo NovoSeven® durante cirurgia, mas o risco de trombose em pacientes com deficiência de fator VII tratados com NovoSeven® é desconhecido (vide “3. Características Farmacológicas”).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo foi realizado sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Fertilidade

Dados de estudos pré-clínicos, assim como dados pós-comercialização, não indicam qualquer efeito prejudicial de rFVIIa sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Gravidez

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de NovoSeven® durante a gravidez. Dados de um número limitado de grávidas expostas a indicações aprovadas não mostram eventos adversos de rFVIIa na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. Até hoje, nenhum dado epidemiológico relevante está disponível. Estudos em animais não indicaram danos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide dados de segurança pré-clínica em “3. Características Farmacológicas”).

Amamentação

Não se sabe se o rFVIIa é excretado no leite materno. A excreção de rFVIIa no leite não foi estudada em animais. Uma decisão sobre continuar / descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com NovoSeven® deve ser tomada, levando em consideração o benefício de amamentar a criança e o benefício da terapia com NovoSeven® para a mãe.

Categoria de risco na gravidez: “C”.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de uma potencial interação entre NovoSeven® e concentrados de fator de coagulação é desconhecido. **O uso simultâneo de concentrados de complexos protrombínicos, ativados ou não, deve ser evitado.**

Tem sido relatado que o uso de agentes antifibrinolíticos provoca a redução da perda sanguínea durante cirurgias em pacientes hemofílicos, especialmente em cirurgia ortopédica e cirurgia em regiões ricas em atividade fibrinolítica, como por exemplo, na cavidade oral. Os antifibrinolíticos também são utilizados para reduzir a perda de sangue nas mulheres com hemorragia pós-parto. Experiência com administração concomitante de antifibrinolíticos e rFVIIa, no entanto, é limitada.

Com base em um estudo pré-clínico, não é recomendado combinar rFVIIa e rFXIII (vide dados de segurança pré-clínica em “3. Características farmacológicas”). Não há dados clínicos disponíveis sobre interação entre rFVIIa e rFXIII.

Incompatibilidades

NovoSeven® não deve ser misturado com soluções de infusão ou ser administrado por gotejamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o pó liofilizado e o diluente em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), protegido da luz. Não congelar.

Se necessário, o pó e o diluente de NovoSeven® Seringa Preenchida também podem ser armazenados em refrigerador (entre 2 °C e 8 °C).

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Use NovoSeven® Seringa Preenchida imediatamente após a reconstituição, para evitar contaminação. Se isso não for possível, armazene o produto reconstituído no frasco, com o adaptador do frasco e a seringa ainda conectados, em refrigerador (entre 2 °C e 8 °C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 6 horas. Não congele a solução reconstituída e mantenha-a protegida da luz.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

O frasco com pó liofilizado contém pó branco. A seringa preenchida com diluente contém uma solução límpida e incolor. A solução injetável reconstituída é incolor e tem um pH de aproximadamente 6.0. Não utilizar a solução reconstituída se for observada formação de partículas ou alteração na cor.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seringas e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico especialista no tratamento da hemofilia e/ou distúrbios de coagulação.

No tratamento da hemorragia pós-parto grave, uma equipe multidisciplinar de especialistas deverá ser consultada. Além dos obstetras, esta equipe inclui anestesiológicos, especialistas em cuidados intensivos e/ou hematologistas. As práticas de tratamento padrão devem permanecer implementadas, com base nas necessidades individuais da paciente. A manutenção de uma concentração adequada de fibrinogênio e a contagem de plaquetas são recomendadas para otimizar o benefício do tratamento com NovoSeven®.

Método de administração

Vide instruções de uso ao final desta bula para reconstituição do medicamento antes da administração. Administre a solução como injeção intravenosa em *bolus* de 2 a 5 minutos.

Monitoramento do tratamento – Exames laboratoriais

Não há requerimento para monitoramento da terapia com NovoSeven®. A gravidade do sangramento e a resposta clínica à administração de NovoSeven® devem orientar a necessidade de dosagem.

Após administração de rFVIIa, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) mostraram-se reduzidos, entretanto, nenhuma correlação foi demonstrada entre TP e TTPa e a eficácia clínica de rFVIIa.

Posologia

- Hemofilia A ou B com inibidores ou com expectativa de resposta anamnésica alta

- Dose

NovoSeven® deve ser administrado o mais cedo possível após o início de um episódio de sangramento. A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em *bolus*, é de 90 µg por kg de peso corporal. Após a dose inicial, novas injeções de NovoSeven® podem ser repetidas. A duração do tratamento e o intervalo entre as doses irão variar, dependendo da gravidade da hemorragia, do procedimento invasivo ou da cirurgia a ser realizada.

- População pediátrica

Experiências clínicas atuais não atestam uma diferenciação geral na dose entre crianças menores de 18 anos e adultos, embora crianças mais novas (menores de 12 anos) apresentem depuração mais rápida do que os adultos. Portanto, doses mais altas de rFVIIa podem ser necessárias em pacientes pediátricos para alcançar concentrações plasmáticas semelhantes às de adultos (vide “3. Características farmacológicas.”).

- Intervalo de dose

Inicialmente 2 – 3 horas até se obter a hemostasia.

Se a terapia continuada for necessária, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente, uma vez que hemostasia efetiva é alcançada a cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tratamento que o médico julgar necessário.

- Episódios de sangramento leve a moderado (incluindo tratamento domiciliar)

Intervenção precoce tem se mostrado eficaz para o tratamento de sangramentos articulares, musculares e mucocutâneos leves a moderados. Recomendam-se dois regimes de tratamento:

- 1) Uma a três injeções de 90 µg por kg de peso corporal administradas em intervalos de 3 horas. Se for necessário um tratamento adicional, uma dose adicional de 90 µg por kg de peso corporal pode ser administrada.
- 2) Uma dose única de 270 µg por kg de peso corporal.

A duração do tratamento domiciliar não deve exceder 24 horas. Somente após contatar o centro de hemofilia o tratamento domiciliar continuado pode ser considerado.

- Pessoas idosas

Não há experiência clínica com administração de dose única de 270 µg por kg de peso corporal em pessoas idosas.

- Episódios de sangramento grave

Recomenda-se uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal, podendo ser administrada a caminho do hospital onde o paciente geralmente é tratado. As doses subsequentes variam de acordo com o tipo e gravidade da hemorragia. A frequência de administração deve ser, inicialmente, a cada duas horas, até que a melhora clínica seja observada. Se a terapia continuada for indicada, o intervalo de dose pode ser aumentado para 3 horas, por 1 ou 2 dias. Em seguida, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente para 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo julgado necessário. Um episódio de sangramento de intensidade grave pode ser tratado durante 2 a 3 semanas, mas pode se estender quando clinicamente necessário.

- Procedimento invasivo/cirurgia

Recomenda-se uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal, a ser administrada imediatamente antes da intervenção. A dose deve ser repetida após 2 horas e, em seguida, em intervalos de 2 a 3 horas durante as primeiras 24 – 48 horas, dependendo da intervenção realizada e do quadro clínico do paciente. Em cirurgias de grande porte, a dose deve ser mantida a intervalos de 2 a 4 horas, durante 6 a 7 dias. O intervalo de dose pode ser aumentado para 6 – 8 horas por mais 2 semanas de tratamento. Pacientes submetidos a cirurgias de grande porte podem ser tratados por até 2 a 3 semanas até que ocorra o restabelecimento.

- Hemofilia adquirida

- Dose e intervalo de dose

NovoSeven® deve ser administrado o mais cedo possível após o início de um episódio hemorrágico. A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em *bolus*, é de 90 µg por kg de peso corporal. Após a dose inicial, novas injeções de NovoSeven® podem ser administradas, se necessário. A duração do tratamento e o intervalo entre as doses variarão dependendo da gravidade da hemorragia, procedimentos invasivos ou cirurgia a ser realizada.

O intervalo de dose inicial deve ser de 2-3 horas. Uma vez alcançada a hemostasia, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente para 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo julgado necessário.

- Deficiência de fator VII

- Dose, faixa de dosagem e intervalo de dose

A faixa de dosagem recomendada em adultos e crianças para o tratamento de episódios de sangramento e para prevenção de sangramentos em pacientes submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos é de 15 - 30 µg por kg de peso corporal a cada 4 - 6 horas, até que a hemostasia seja obtida. Dose e frequência de injeções devem ser adaptadas individualmente.

- Trombastenia de Glanzmann

- Dose, faixa de dosagem e intervalo de dose

A dose recomendada para o tratamento de episódios de sangramento e para a prevenção de sangramento em pacientes submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos é de 90 µg (variação de 80 - 120 µg) por kg de peso corporal em intervalo de 2 horas (1,5 - 2,5 horas). Pelo menos três doses devem ser administradas para garantir hemostasia efetiva. A forma de administração recomendada é a injeção em *bolus*, já que falta de eficácia pode ser observada em conexão com a infusão contínua.

Para aqueles pacientes que não são refratários, plaquetas são a primeira linha de tratamento para trombastenia de Glanzmann.

- Hemorragia pós-parto grave

- Faixa de dosagem e intervalo de doses

A faixa de dosagem recomendada para o tratamento da hemorragia é 60 – 90 µg por kg de peso corporal, administrados por injeção intravenosa em bolus.

O pico de atividade coagulante pode ser esperado em 10 minutos. Pode ser administrada uma segunda dose, com base na resposta clínica individual da paciente.

É recomendado que, em caso de uma resposta hemostática insuficiente, uma segunda dose seja administrada após 30 minutos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente relatadas são: diminuição da resposta terapêutica, pirexia, erupção cutânea, eventos tromboembólicos venosos, prurido e urticária. Estas reações são relatadas como incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Resumo tabelado de reações adversas

A tabela abaixo lista as reações adversas notificadas durante os estudos clínicos e os relatos espontâneos pós-comercialização. Dentro de cada grupo de frequência, os eventos adversos estão apresentados em ordem decrescente de gravidade. As reações adversas ao medicamento relatadas apenas durante o período de pós-comercialização (isto é, não em estudos clínicos) estão apresentadas como frequência desconhecida.

Estudos clínicos realizados em 484 pacientes (incluindo 4297 episódios de tratamento) com hemofilia A e B, hemofilia adquirida, deficiência de fator VII ou trombastenia de Glanzmann demonstraram que as reações adversas são comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Como o número total de episódios de tratamento em estudos clínicos é inferior a 10.000, a menor frequência possível de reações adversas a medicamentos que podem ser atribuídas é rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

As reações adversas mais frequentes são pirexia e erupção cutânea (incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e as reações adversas mais graves incluem eventos tromboembólicos venosos (incomuns: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e eventos tromboembólicos arteriais (raros: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

As frequências tanto das reações adversas graves quanto das não graves estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos.

Tabela 3. Reações adversas notificadas durante os estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Incomuns $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frequência desconhecida
Distúrbios sanguíneos e linfáticos		<ul style="list-style-type: none"> - Coagulação intravascular disseminada (CID) (vide “5. Advertências e precauções); - Achados laboratoriais relacionados, incluindo níveis elevados de dímero-D e reduzidos de AT (vide “5. Advertências e precauções); - Coagulopatia; 	
Distúrbios gastrointestinais		<ul style="list-style-type: none"> - Náusea 	
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta terapêutica diminuída*; - Pirexia; 	<ul style="list-style-type: none"> - Reação no local da injeção, incluindo dor no local da injeção; 	
Distúrbios do sistema imune		<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade (vide “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”); 	<ul style="list-style-type: none"> - Reação anafilática;
Investigações		<ul style="list-style-type: none"> - Aumento dos produtos de degradação da fibrina; - Aumento dos níveis de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase e protrombina; 	
Distúrbios do sistema nervoso		<ul style="list-style-type: none"> - Cefaleia; 	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	<ul style="list-style-type: none"> - Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica e erupção cutânea eritematosa); - Prurido e urticária; 		<ul style="list-style-type: none"> - Rubor; - Angioedema;
Distúrbios vasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos tromboembólicos venosos: trombose venosa profunda, trombose no local da injeção intravenosa, embolia pulmonar, eventos tromboembólicos do fígado incluindo trombose venosa portal, trombose venosa renal, tromboflebite, tromboflebite superficial e isquemia intestinal; 	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos tromboembólicos arteriais: infarto do miocárdio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral, trombose arterial renal, isquemia periférica, trombose arterial periférica e isquemia intestinal; - Angina <i>pectoris</i>; 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombo intracardíaco;

*Falta de eficácia (resposta terapêutica diminuída) foi relatada. É importante que o regime de dose de NovoSeven® esteja em conformidade com a dose recomendada, conforme descrito em “8. Posologia e modo de usar”.

Descrição de reações adversas selecionadas

- Formação de anticorpos inibitórios

Durante o período pós-comercialização não houve relatos de anticorpos inibitórios contra NovoSeven® ou FVII em pacientes com hemofilia A ou B. O desenvolvimento de anticorpos inibitórios contra NovoSeven® foi relatado em um estudo observacional pós-comercialização de pacientes com deficiência congênita de fator VII. Formação de anticorpos contra NovoSeven® e FVII é a única reação adversa ao medicamento relatada em estudos clínicos com pacientes com deficiência do fator VII (frequência: comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)). Em alguns casos, os anticorpos mostraram efeito inibitório in vitro. Fatores de risco que podem ter contribuído para o desenvolvimento de anticorpos incluem tratamento anterior com plasma humano e/ou fator VII derivado do plasma, mutação grave do gene FVII e superdose de NovoSeven® Seringa Preenchida. Pacientes com deficiência de fator VII tratados com NovoSeven® devem ser monitorados quanto a anticorpos do fator VII (vide “5. Advertências e Precauções”).

- Eventos Tromboembólicos – arterial e venoso

Quando NovoSeven® é administrado em pacientes fora das indicações aprovadas, eventos tromboembólicos arteriais são comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$). Um risco aumentado de eventos adversos tromboembólicos arteriais (veja na tabela o item “Distúrbios vasculares”) (5,6% em pacientes tratados com NovoSeven® versus 3,0% em pacientes tratados com placebo) foi apresentado em uma meta-análise de dados agrupados de estudos controlados por placebo e conduzidos com indicações não aprovadas em várias configurações clínicas, cada um destes tendo características de pacientes distintas e, portanto, perfis de risco subjacente diferentes.

A segurança e a eficácia de NovoSeven® não estão estabelecidas fora das indicações aprovadas e, nestas situações, NovoSeven® não deve ser usado.

Eventos tromboembólicos podem levar à parada cardíaca.

- Outras populações especiais

Pacientes com hemofilia adquirida

Estudos clínicos conduzidos em 61 pacientes com hemofilia adquirida com um total de 100 episódios de sangramento mostraram que certas reações adversas foram relatadas com mais frequência (1% com base nos episódios de sangramento): eventos tromboembólicos arteriais (oclusão arterial cerebral, acidente vascular cerebral), eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar e trombose venosa profunda), angina pectoris, náusea, pirexia, erupção cutânea eritematosa e exames com níveis elevados de produtos de degradação de fibrina.

Mulheres com hemorragia pós-parto grave

Num ensaio clínico aberto, randomizado, foram notificados episódios de tromboembolismo venoso em 2 das 51 pacientes tratadas com uma dose única de NovoSeven® (dose mediana de 58 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e em nenhum episódio nas 33 pacientes não tratadas com NovoSeven®; não foram notificados episódios de tromboembolismo arterial em nenhum dos dois grupos.

Em quatro estudos não intervencionais, foram notificados episódios de tromboembolismo venoso em 3 de 358 (0,8%) pacientes tratadas com NovoSeven® (faixa de dosagem mediana 63-105 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e foram notificados episódios de tromboembolismo arterial em 1 (0,3%) paciente tratada com NovoSeven®.

Dois dos quatro estudos não intervencionais também incluíram pacientes não tratadas com NovoSeven®. Nessas pacientes, eventos tromboembólicos venosos foram relatados em 7 de 452 (1,5%) pacientes, e eventos tromboembólicos arteriais foram relatados em 1 (0,2%) paciente.

Para os fatores conhecidos que contribuem para o risco tromboembólico associado à gravidez e à hemorragia pós-parto grave, ver “5. Advertências e precauções”.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Toxicidades limitantes de dose de NovoSeven® não foram investigadas em estudos clínicos. Quatro casos de superdose em pacientes com hemofilia foram relatados em 16 anos. A única complicação relatada em relação a uma superdose foi um leve aumento transitório na pressão arterial em um paciente de 16 anos de idade recebendo 24 mg de rFVIIa em vez de 5,5 mg. Nenhum caso de superdose foi relatado em pacientes com hemofilia adquirida ou trombostenia de Glanzmann.

Em pacientes com deficiência de fator VII, em que a dose recomendada é 15-30 µg/kg de rFVIIa, um episódio de superdose foi associado com um evento trombótico (acidente vascular cerebral occipital) em um paciente do sexo masculino idoso (> 80 anos de idade) tratado com 10-20 vezes a dose recomendada. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos contra NovoSeven® e FVII foi associado à superdose em um paciente com deficiência de fator VII.

As doses prescritas não devem ser intencionalmente aumentadas acima das doses recomendadas devido à ausência de informação sobre riscos adicionais que podem existir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro M.S.: 1.1766.0012

Farmacêutico Responsável:

Laura F. O. Azevedo – CRF/SP nº 100487

Fabricante (pó):

Novo Nordisk A/S

Gentofte, Dinamarca

ou

Novo Nordisk A/S

Kalundborg, Dinamarca

(aplicável apenas para as apresentações de 1 e 2 mg)

Fabricante (diluyente):

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg, Alemanha

Embalado por:

Novo Nordisk A/S

Kalundborg, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Munõz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Avenida Francisco Matarazzo, 1350

São Paulo/SP

CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 014488

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/01/2023.



NovoSeven® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2023



Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de NovoSeven® Seringa Preenchida

Frasco de pó liofilizado e seringa preenchida com diluente:

Use sempre uma técnica asséptica.

- Reconstituição

- O frasco com o pó de NovoSeven® e a seringa preenchida com diluente devem estar em temperatura ambiente no momento da reconstituição. Remova a tampa plástica do frasco. Não use o frasco se a tampa plástica estiver solta ou ausente. Limpe o tampão de borracha do frasco com um lenço estéril umedecido em álcool e deixe secar por alguns segundos antes de usar. Não toque no tampão de borracha depois de limpá-lo.
- Remova o selo protetor do adaptador do frasco. Não retire o adaptador do frasco da tampa protetora. Não use o adaptador do frasco se o selo protetor não estiver totalmente selado ou se ele estiver danificado. Vire o adaptador do frasco e encaixe no frasco. Aperte levemente a tampa protetora com o polegar e o dedo indicador. Remova a tampa protetora do adaptador do frasco.
- Rosqueie a haste do êmbolo no sentido horário no êmbolo da seringa preenchida até sentir resistência. Remova a tampa da seringa preenchida, dobrando-a para baixo até que as quebras de perfuração sejam rompidas. Não toque na ponta da seringa sob a tampa da seringa. Se a tampa da seringa estiver solta ou ausente, não utilize a seringa preenchida.
- Rosqueie a seringa preenchida de forma segura dentro do adaptador do frasco até sentir resistência. Segure a seringa preenchida, ligeiramente inclinada, com o frasco para baixo. Empurre o êmbolo para injetar todo o diluente para dentro do frasco. Mantenha o êmbolo pressionado para baixo e gire o frasco suavemente, em círculos, até que todo o pó esteja dissolvido. Não agite o frasco, isto causará formação de espuma.

Se uma dose maior for necessária, repita o procedimento com frascos, seringas preenchidas e adaptadores de frasco adicionais.

A solução reconstituída de NovoSeven® é incolor e deve ser inspecionada visualmente antes da administração quanto a partículas e alteração na cor.

Recomenda-se usar NovoSeven® imediatamente após a reconstituição (vide “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

- Administração

- Mantenha o êmbolo empurrado completamente para dentro. Vire a seringa com o frasco de cabeça para baixo. Pare de empurrar o êmbolo e deixe-o voltar por conta própria, enquanto a solução reconstituída enche a seringa. Puxe o êmbolo ligeiramente para aspirar a solução misturada para dentro da seringa.
- Enquanto segurar o frasco de cabeça para baixo, bata suavemente na seringa para que as bolhas de ar subam para o topo. Empurre o êmbolo lentamente até que todas as bolhas de ar desapareçam. Se a dose completa não for necessária, use a escala da seringa para ver quanto da solução misturada deve ser retirada.
- Desrosqueie o adaptador do frasco conectado ao frasco.
- NovoSeven® está pronto para injeção. Localize um local adequado e injete NovoSeven® lentamente em uma veia durante um período de 2-5 minutos, sem retirar a agulha do local da injeção.

Descarte com segurança os materiais utilizados. Qualquer produto não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.



NOVOSEVEN[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

**PÓ LIOFILIZADO E DILUENTE EM FRASCO
PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

1 MG

2 MG

5 MG

NovoSeven®

alfaetacogue ativado

fator recombinante de coagulação VIIa

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoSeven®

alfaetacogue ativado (fator recombinante de coagulação VIIa)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável

NovoSeven® está disponível nas seguintes apresentações:

NovoSeven® 1 mg (50 KUI)

1 frasco com 1 mg (50 KUI) de pó liofilizado + 1 frasco com 1,1 mL de diluente.

NovoSeven® 2 mg (100 KUI)

1 frasco com 2 mg (100 KUI) de pó liofilizado + 1 frasco com 2,1 mL de diluente.

NovoSeven® 5 mg (250 KUI)

1 frasco com 5 mg (250 KUI) de pó liofilizado + 1 frasco com 5,2 mL de diluente.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

A substância ativa é o fator recombinante de coagulação VIIa (alfaetacogue ativado).

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® 1 mg (50 KUI) contém:

alfaetacogue ativado.....1 mg

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® 2 mg (100 KUI) contém:

alfaetacogue ativado.....2 mg

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® 5 mg (250 KUI) contém:

alfaetacogue ativado.....5 mg

Excipientes:

Pó liofilizado: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, glicilglicina, polissorbato 80, manitol, sacarose, metionina, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Diluente: histidina, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Após a reconstituição, 1 mL da solução contém 1 mg de alfaetacogue ativado.

1 KUI é igual a 1000 UI (Unidades Internacionais).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NovoSeven® é indicado para o tratamento de episódios de sangramento e para a prevenção de sangramento associado a cirurgia ou outros procedimentos invasivos nos seguintes grupos de pacientes:

- Nos pacientes com hemofilia congênita com inibidores para fatores de coagulação VIII ou IX > 5 Unidades Bethesda UB;

- Nos pacientes com hemofilia congênita com expectativa de resposta anamnésica alta à administração dos fatores VIII ou IX;
- Nos pacientes com hemofilia adquirida;
- Nos pacientes com deficiência congênita do FVII;
- Nos pacientes com trombastenia de Glanzmann com refratariedade passada ou presente à transfusão de plaquetas, ou onde as plaquetas não estão prontamente disponíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo de tratamento domiciliar com NovoSeven®:

Eficaz (88 – 92%) em pacientes com hemofilia com inibidores, com uma média de 2,2 doses, quando utilizada a posologia recomendada¹.

- Programa de uso compassivo:

Taxas de eficácia global obtidas no programa de uso compassivo foram de 85% para hemorragias graves e de 91% para hemorragias cirúrgicas².

- Estudo de cirurgia:

Em 97% dos pacientes, a perda de sangue durante a cirurgia foi considerada igual ou menor que a esperada em comparação com uma população normal. Em pacientes submetidos a cirurgia maior, 83% apresentaram uma hemostasia satisfatória até o 5º dia com utilização das doses recomendadas. Em pacientes submetidos à cirurgia menor, 100% dos pacientes obtiveram uma hemostasia satisfatória até o 5º dia³.

- Deficiência de fator VII:

A taxa de eficácia obtida foi de 86% em sangramentos não cirúrgicos e 96% em cirurgias⁴.

- Trombastenia de Glanzmann:

NovoSeven® foi eficaz em 96% dos episódios hemorrágicos em pacientes com Doença de Glanzmann⁵.

Um estudo observacional (F7HAEM-3521) abrangeu 133 pacientes com Trombastenia de Glanzmann tratados com NovoSeven®. A dose mediana por infusão para o tratamento de 333 episódios de sangramento foi de 90 µg/kg (intervalo de 28 a 450 µg/kg). NovoSeven® foi utilizado em 157 procedimentos cirúrgicos, em dose mediana de 92 µg/kg (até 270 µg/kg). O tratamento com NovoSeven®, isoladamente ou em combinação com antifibrinolíticos e/ou plaquetas, foi definido como eficaz quando o sangramento foi interrompido por pelo menos 6 horas. As taxas de eficácia foram de 81% e 82%, respectivamente, em pacientes com refratariedade positiva ou negativa para transfusões de plaquetas, e 77% e 85%, respectivamente, em pacientes com teste positivo ou negativo para anticorpos para plaquetas. O status positivo indica pelo menos uma resposta positiva em qualquer admissão⁶.

Em um estudo clínico (F7HAEM-1510), pacientes com hemofilia A ou B com inibidores foram alocados para uma dose de 90 µg/kg x 3 (dose padrão) e uma dose de 270 µg/kg (dose única) de NovoSeven®, utilizando um desenho duplo-cego cruzado randomizado. A avaliação da eficácia feita pelos dois métodos, mostrados na Tabela 1, resultou numa eficácia similar entre os dois grupos⁷.

Tabela 1 Resultados de eficácia do estudo F7HAEM-1510

Tratamento/avaliação	Hemostasia bem-sucedida ^{a)}	Taxa de eficácia ^{b)}
Dose padrão	87,5% (18/21 episódios)	70% (14/20 episódios)
Dose única	90,5% (19/21 episódios)	65% (13/20 episódios)

a) Porcentagem de pacientes que alcançaram hemostasia sem a necessidade de agentes hemostáticos adicionais dentro de 48 horas.

b) Escala de resposta global ao tratamento (avaliação abrangente baseada na dor e mobilidade articular).

Em outro estudo clínico (F7HAEM-2068), pacientes com hemofilia A ou B foram alocados para uma dose de 90 µg/kg x 3 (dose padrão) e uma dose de 270 µg/kg (dose única) de NovoSeven®, bem como uma dose única de 75 U/kg de Concentrado de Complexo Protrombínico ativado (CCPa), usando um desenho cruzado randomizado duplo-cego (duplo-cego para doses de NovoSeven®). A avaliação da eficácia foi feita por dois métodos apresentados na Tabela 2. A porcentagem de pacientes que requereram administração de medicação de resgate foi significativamente menor no grupo de dose única em comparação com o grupo CCPa (p = 0,032). As taxas de eficácia medidas com a escala de resposta global ao tratamento não foram significativamente diferentes entre os três grupos de dose⁸.

Tabela 2 Resultados de eficácia do estudo F7HAEM-2068

Tratamento/avaliação	Administração de medicação de resgate ^{c)}	Taxa de eficácia ^{d)}
Dose padrão	9,1% (2/22 episódios)	54,5% (12/22 episódios)
Dose única	8,3% (2/24 episódios)	37,5% (9/24 episódios)
CCPa dose única	36,4% (8/22 episódios)	27,3% (6/22 episódios)

a) Número de pacientes que requereram agentes hemostáticos adicionais para controlar o sangramento dentro de 9 horas.

b) Escala de resposta global ao tratamento (avaliação abrangente baseada na dor e mobilidade articular).

1. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80(6): 912-918.
2. Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999; 5(4): 253-259.
3. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, et al. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven®) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 773-778.
4. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII - a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12 (1): 19-27.
5. Poon MC, Demers C, Jobin F, et al. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999; 94(11): 3951-3953.
6. Estudo F7HAEM-3521: Treatment of Glanzmann's Thrombasthenia: A Prospective Observational Registry.
7. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95(4):600-605.
8. Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 µg/kg-dose rFVIIa vs. standard 90 µg/kg-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* 2008; 14, 287-294.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

NovoSeven® contém o fator recombinante de coagulação VII ativado. O mecanismo de ação inclui a ligação do fator VIIa ao fator tecidual exposto. Esse complexo ativa o fator IX para fator IXa e o fator X para fator Xa, levando à conversão inicial de pequenas quantidades de protrombina em trombina. A trombina induz a ativação de plaquetas e fatores V e VIII no local da lesão e a formação do tampão hemostático pela conversão do fibrinogênio em fibrina. Doses farmacológicas de NovoSeven® ativam o fator X diretamente na superfície das plaquetas ativadas, localizadas no local da lesão, independentemente do fator tecidual. Isto resulta na conversão de protrombina em grandes quantidades de trombina independentemente do fator tecidual.

Efeitos Farmacodinâmicos

O efeito farmacodinâmico do fator VIIa causa formação local aumentada de fator Xa, trombina e fibrina. Um risco teórico de desenvolvimento de ativação do sistema de coagulação, em pacientes que tenham doenças de base que os predisponham à Coagulação Intravascular Disseminada (CID), não pode ser totalmente excluído. Em um protocolo observacional (F7HAEM-3578) com pacientes com deficiência congênita de fator VII, 3 dos 91 pacientes cirúrgicos apresentaram eventos tromboembólicos.

Propriedades farmacocinéticas

- Pacientes sadios

Distribuição, eliminação e linearidade

Através de um ensaio de coagulação do fator VII, a farmacocinética de rFVIIa foi investigada em 35 pacientes caucasianos e japoneses sadios em um estudo de dose escalonada. Os pacientes foram estratificados de acordo com sexo e grupo étnico e administrados com 40, 80 e 160 µg de rFVIIa por kg de peso corpóreo e/ou placebo (3 doses cada). As propriedades farmacocinéticas foram similares entre os sexos e grupos étnicos. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio variou de 130 a 165 mL/kg. O valor médio de clearance variou de 33,3 a 37,2 mL/kg x h. A meia-vida terminal média variou de 3,9 a 6,0 horas. Os perfis farmacocinéticos indicaram proporcionalidade de dose.

- Hemofilia A e B com inibidores

Distribuição, eliminação e linearidade

Através de um ensaio com fator VIIa, as propriedades farmacocinéticas de rFVIIa foram investigadas em 12 pacientes pediátricos (2-12 anos) e 5 pacientes adultos em situação sem hemorragia. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 196 mL/kg em pacientes pediátricos *versus* 159 mL/kg em adultos. O clearance médio foi aproximadamente 50% maior em pacientes pediátricos em relação a pacientes adultos (78 *versus* 53 mL/kg x h), enquanto a meia-vida terminal média foi de 2,3 horas em ambos grupos. O clearance se mostrou relacionado com a idade, por isso, em pacientes mais jovens, o clearance pode estar aumentado em mais de 50%.

A proporcionalidade de dose foi estabelecida em crianças para as doses investigadas de 90 e 180 µg por kg de peso corpóreo, que está de acordo com achados anteriores em doses menores (17,5-70 µg/kg de rFVIIa).

- Deficiência de fator VII

Distribuição e eliminação

A farmacocinética de dose única do rFVIIa, 15 e 30 µg por kg de peso corpóreo, não mostrou qualquer diferença significativa entre as duas doses usadas com relação aos parâmetros dose-independentes: clearance corpóreo total (70,8-79,1 mL/h x kg), volume de distribuição no estado de equilíbrio (280-290 mL/kg), tempo médio de residência (3,75-3,80 h) e meia-vida (2,82-3,11 h). A média de recuperação plasmática *in vivo* foi de aproximadamente 20%.

- Trombastenia de Glanzmann

A farmacocinética de rFVIIa em pacientes com trombastenia de Glanzmann não foi investigada, mas é esperado que seja similar à farmacocinética em pacientes com hemofilia A e B.

Dados de segurança pré-clínica

Todos os achados no programa de segurança pré-clínica foram relacionados ao efeito farmacológico de rFVIIa. Um efeito sinérgico potencial do tratamento combinado com rFXIII e rFVIIa em um modelo cardiovascular avançado em macacos cinomolgos resultou em um efeito farmacológico exagerado (trombose e morte) em doses mais baixas do que quando administrados individualmente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso se o paciente apresentar hipersensibilidade à substância ativa, aos excipientes listados em “Composição” ou à proteína de camundongo, hamster ou bovina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em condições patológicas nas quais o fator tecidual possa estar expresso mais amplamente do que o considerado normal, pode haver um risco potencial de desenvolvimento de eventos trombóticos ou indução de Coagulação Intravascular Disseminada (CID) em associação ao tratamento com NovoSeven®. Estas situações podem incluir pacientes com doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento/politraumatismo, septicemia ou CID. Por causa do risco de complicações tromboembólicas, deve-se ter cuidado ao administrar NovoSeven® em pacientes com histórico de doença cardíaca coronariana, doença hepática, pacientes submetidos a grandes cirurgias, recém-nascidos ou pacientes com risco de fenômeno tromboembólico ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o benefício potencial de tratamento com NovoSeven® deve ser levado em consideração em contrapartida ao risco destas complicações.

Como o fator recombinante de coagulação VIIa de NovoSeven® pode conter traços de IgG de camundongo, IgG bovina e outras proteínas residuais de cultura (proteínas de soro de hamster e bovina). Existe a remota possibilidade de que o paciente tratado com este produto possa desenvolver hipersensibilidade a essas proteínas. Nesses casos, deve-se considerar o tratamento com anti-histamínico intravenoso.

Se ocorrerem reações alérgicas ou de tipo anafilático, a administração deve ser descontinuada imediatamente.

Em caso de choque anafilático, deve-se iniciar tratamento médico padrão para choque anafilático. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade. Se tais sintomas ocorrerem, o paciente deve ser aconselhado a descontinuar o uso do produto imediatamente e entrar em contato com seu médico.

Em caso de sangramento grave, o produto deve ser administrado em hospitais preferencialmente especializados no tratamento de pacientes com hemofilia e inibidores dos fatores de coagulação VIII ou IX, ou se não for possível, em estreita colaboração com um médico especializado no tratamento da hemofilia.

Se o sangramento não for controlado, a hospitalização é obrigatória. Pacientes/cuidadores devem informar o médico o mais cedo possível sobre toda utilização de NovoSeven®.

Pacientes com deficiência do fator VII devem ser monitorados pelo tempo de protrombina e atividade de coagulação do fator VII antes e depois da administração de NovoSeven®. Em caso de falha para alcançar o nível de atividade do fator VIIa esperado ou se o sangramento não for controlado após tratamento com as doses

recomendadas, pode-se suspeitar da formação de anticorpo e deve-se realizar análise para anticorpos. Trombose foi relatado em pacientes com deficiência de fator VII recebendo NovoSeven® durante cirurgia, mas o risco de trombose em pacientes com deficiência de fator VII tratados com NovoSeven® é desconhecido (vide “3. Características Farmacológicas.”).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo foi realizado sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Fertilidade

Dados de estudos pré-clínicos, assim como dados pós-comercialização, não indicam qualquer efeito prejudicial de rFVIIa sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Gravidez

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de NovoSeven® durante a gravidez. Dados de um número limitado de grávidas expostas a indicações aprovadas não mostram eventos adversos de rFVIIa na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. Até hoje, nenhum dado epidemiológico relevante está disponível. Estudos em animais não indicaram danos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, vide dados de segurança pré-clínica em “3. Características Farmacológicas”.

Amamentação

Não se sabe se o rFVIIa é excretado no leite materno. A excreção de rFVIIa no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre continuar ou descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com NovoSeven® deve ser tomada, levando em consideração o benefício de amamentar a criança e o benefício da terapia com NovoSeven® para a mãe.

Categoria de risco na gravidez: “C”.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de uma potencial interação entre NovoSeven® e concentrados de fator de coagulação é desconhecido. O uso simultâneo de concentrados de complexos protrombínicos, ativados ou não, deve ser evitado.

Tem sido relatado que o uso de agentes antifibrinolíticos provoca a redução da perda sanguínea durante cirurgias em pacientes hemofílicos, especialmente em cirurgia ortopédica e cirurgia em regiões ricas em atividade fibrinolítica, como por exemplo, na cavidade oral. Experiência com administração concomitante de antifibrinolíticos e rFVIIa, no entanto, é limitada.

Com base em um estudo pré-clínico, não é recomendado combinar rFVIIa e rFXIII (vide dados de segurança pré-clínica em “3. Características farmacológicas”). Não há dados clínicos disponíveis sobre interação entre rFVIIa e rFXIII.

Incompatibilidades

NovoSeven® não deve ser misturado com soluções de infusão ou ser administrado por gotejamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o pó liofilizado e o diluente em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), protegido da luz.

Não congelar.

Se necessário, o pó e o diluente de NovoSeven® também podem ser armazenados em refrigerador (entre 2 °C e 8 °C).

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Use NovoSeven® imediatamente após a reconstituição, para evitar contaminação. Se isso não for possível, armazene o produto reconstituído no frasco, com o adaptador e a seringa ainda conectados, em refrigerador (entre 2 °C e 8 °C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C) por até 6 horas. Não congele a solução reconstituída e mantenha-a protegida da luz.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

O frasco com pó contém pó branco e o frasco com diluente contém uma solução límpida e incolor. A solução injetável reconstituída é incolor e tem um pH de aproximadamente 6.0. Não utilizar a solução reconstituída se for observada formação de partículas ou alteração na cor.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico especialista no tratamento da hemofilia e/ou distúrbios de coagulação.

Método de administração

Vide instruções de uso ao final desta bula para reconstituição do medicamento antes da administração.

Administre a solução como injeção intravenosa em *bolus* de 2 a 5 minutos.

Monitoramento do tratamento – Exames laboratoriais

Não há requerimento para monitoramento da terapia com NovoSeven®. A gravidade do sangramento e a resposta clínica à administração de NovoSeven® devem orientar a necessidade de dosagem.

Após administração de rFVIIa, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) mostraram-se reduzidos, entretanto, nenhuma correlação foi demonstrada entre TP e TTPa e a eficácia clínica de rFVIIa.

Posologia

- Hemofilia A ou B com inibidores ou com expectativa de resposta anamnésica alta

- Dose

NovoSeven® deve ser administrado o mais cedo possível após o início de um episódio de sangramento.

A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em *bolus*, é de 90 µg por kg de peso corpóreo. Após a dose inicial, novas injeções de NovoSeven® podem ser repetidas. A duração do tratamento e o intervalo entre as doses vão variar, dependendo da gravidade da hemorragia, do procedimento invasivo ou da cirurgia a ser realizada.

- População Pediátrica

Experiências clínicas atuais não atestam uma diferenciação geral na dose entre crianças menores de 18 anos e adultos, embora crianças mais novas (menores de 12 anos) apresentem depuração mais rápida do que os adultos. Portanto, doses mais altas de rFVIIa podem ser necessárias em pacientes pediátricos para alcançar concentrações plasmáticas semelhantes às de adultos (veja “3. Características farmacológicas.”).

- Intervalo de dose

Inicialmente 2 – 3 horas até se obter a hemostasia.

Se a terapia continuada for necessária, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente, uma vez que hemostasia efetiva é alcançada a cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tratamento que o médico julgar necessário.

- Episódios de sangramento leve a moderado (incluindo tratamento domiciliar)

Intervenção precoce tem se mostrado eficaz para o tratamento de sangramentos articulares, musculares e mucocutâneos leves a moderados. Recomendam-se dois regimes de tratamento:

1) Uma a três injeções de 90 µg por kg de peso corpóreo administradas em intervalos de 3 horas. Se for necessário um tratamento adicional, uma dose adicional de 90 µg por kg de peso corpóreo pode ser administrada.

2) Uma dose única de 270 µg por kg de peso corpóreo.

A duração do tratamento domiciliar não deve exceder 24 horas. Somente após contatar o centro de hemofilia o tratamento domiciliar continuado pode ser considerado.

- Idosos

Não há experiência clínica com administração de dose única de 270 µg por kg de peso corpóreo em pacientes idosos.

- Episódios de sangramento grave

Recomenda-se uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corpóreo, podendo ser administrada a caminho do hospital onde o paciente geralmente é tratado. As doses subsequentes variam de acordo com o tipo e gravidade da hemorragia. A frequência de administração deve ser, inicialmente, a cada duas horas, até que a melhora clínica seja observada. Se a continuidade do tratamento for indicada, o intervalo de dose pode ser aumentado para 3 horas, por 1 ou 2 dias. Em seguida, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente para 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo julgado necessário. Um episódio de sangramento de intensidade grave pode ser tratado durante 2 a 3 semanas, mas pode se estender quando clinicamente necessário.

- Procedimento invasivo/cirurgia

Recomenda-se uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corpóreo, a ser administrada imediatamente antes da intervenção. A dose deve ser repetida após 2 horas e, em seguida, em intervalos de 2 a 3 horas durante as primeiras 24 – 48 horas, dependendo da intervenção realizada e do quadro clínico do paciente. Em cirurgias de grande porte, a dose deve ser mantida a intervalos de 2 a 4 horas, durante 6 a 7 dias. O intervalo de dose pode ser aumentado para 6 - 8 horas por mais 2 semanas de tratamento. Pacientes submetidos a cirurgias de grande porte podem ser tratados por até 2 a 3 semanas até que ocorra o restabelecimento.

- Hemofilia adquirida

- Dose e intervalo de dose

NovoSeven® deve ser administrado o mais cedo possível após o início de um episódio de sangramento. A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em *bolus*, é de 90 µg por kg de peso corpóreo. Após a dose inicial, novas injeções de NovoSeven® podem ser administradas, se necessário. A duração do tratamento e o intervalo entre as doses variarão, dependendo da gravidade da hemorragia, procedimentos invasivos ou cirurgia a ser realizada.

O intervalo de dose inicial deve ser de 2-3 horas. Uma vez alcançada a hemostasia, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente para 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo julgado necessário.

- Deficiência de fator VII

- Dose, faixa de dosagem e intervalo de dose

A faixa de dosagem recomendada em adultos e crianças para o tratamento de episódios de sangramento e para prevenção de sangramentos em pacientes submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos é de 15 - 30 µg por kg de peso corpóreo a cada 4 - 6 horas, até que a hemostasia seja obtida. Dose e frequência de injeções devem ser adaptadas individualmente.

- Trombastenia de Glanzmann

- Dose, faixa de dosagem e intervalo de dose

A dose recomendada para o tratamento de episódios de sangramento e para a prevenção de sangramento em pacientes submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos é de 90 µg (variação de 80 - 120 µg) por kg de peso corpóreo em intervalo de 2 horas (1,5 - 2,5 horas). Pelo menos três doses devem ser administradas para garantir hemostasia efetiva. A forma de administração recomendada é a injeção em *bolus*, já que falta de eficácia pode ser observada em conexão com a infusão contínua.

Para aqueles pacientes que não são refratários, plaquetas são a primeira linha de tratamento para trombastenia de Glanzmann.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente relatadas são: diminuição da resposta terapêutica, pirexia, erupção cutânea, eventos tromboembólicos venosos, prurido e urticária. Estas reações são relatadas como incomuns ($\geq 1 / 1.000$, $< 1/100$).

Resumo tabelado de reações adversas

A tabela abaixo lista as reações adversas notificadas durante os estudos clínicos e os relatos espontâneos pós-comercialização. Dentro de cada grupo de frequência, os eventos adversos estão apresentados em ordem decrescente de gravidade. As reações adversas ao medicamento relatadas apenas durante o período de pós-comercialização (isto é, não em estudos clínicos) estão apresentadas como frequência desconhecida.

Estudos clínicos realizados em 484 pacientes (incluindo 4297 episódios de tratamento) com hemofilia A e B, hemofilia adquirida, deficiência de fator VII ou trombastenia de Glanzmann demonstraram que as reações

adversas são comuns ($\geq 1/100$ a $<1/10$). Como o número total de episódios de tratamento em estudos clínicos é inferior a 10.000, a menor frequência possível de reações adversas a medicamentos que podem ser atribuídas é rara ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$).

As reações adversas mais frequentes são pirexia e erupção cutânea (incomum: $\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$) e as reações adversas mais graves são eventos tromboembólicos.

As frequências tanto das reações adversas graves quanto das não graves estão listadas abaixo por classes de sistema de órgãos.

Tabela 3. Reações adversas notificadas durante os estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização

Distúrbios sanguíneos e linfáticos	
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Coagulação intravascular disseminada (CID) e achados laboratoriais relacionados incluindo níveis elevados de dímero-D e reduzidos de AT (vide “5. Advertências e Precauções”); - Coagulopatia.
Distúrbios no sistema imune	
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Hipersensibilidade (vide “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”).
Reação de frequência desconhecida	- Reação anafilática.
Distúrbios no sistema nervoso	
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Cefaleia.
Distúrbios vasculares	
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Eventos tromboembólicos arteriais: infarto do miocárdio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral, trombose arterial renal, isquemia periférica, trombose arterial periférica e isquemia intestinal; - <i>Angina pectoris</i> .
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	- Eventos tromboembólicos venosos: trombose venosa profunda, trombose no local da injeção intravenosa, embolia pulmonar, eventos tromboembólicos do fígado incluindo trombose venosa portal, trombose venosa renal, tromboflebite, tromboflebite superficial e isquemia intestinal.
Reação de frequência desconhecida	- Trombo intracardíaco.
Distúrbios gastrintestinais	
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Náusea.
Distúrbios da pele e subcutâneos	
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	- Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica e erupção cutânea eritematosa); - Prurido e urticária.
Reações de frequência desconhecida	-Rubor; -Angioedema.
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	- Resposta terapêutica diminuída*; - Pirexia.
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Reação no local da injeção, incluindo dor no local da injeção.
Exames	

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	- Aumento dos níveis de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase e protrombina; - Aumento dos produtos de degradação da fibrina.
---	--

*Falta de eficácia (resposta terapêutica diminuída) foi relatada. É importante que o regime de dose de NovoSeven® esteja em conformidade com a dose recomendada conforme descrito em “8. Posologia e modo de usar”.

- Eventos Tromboembólicos – arterial e venoso

Eventos tromboembólicos podem levar à parada cardíaca.

A análise dos mais recentes dados disponíveis demonstrou que eventos tromboembólicos ocorreram em 25 das 378 (6,6%) pacientes tratadas com NovoSeven® para controlar a hemorragia pós-parto.

Quando NovoSeven® é administrado em pacientes fora das indicações aprovadas, eventos tromboembólicos arteriais são comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$). Um risco aumentado de eventos adversos tromboembólicos arteriais (veja na tabela o item “Distúrbios vasculares”) (5,6% em pacientes tratados com NovoSeven® versus 3,0% em pacientes tratados com placebo) foi apresentado em uma meta-análise de dados agrupados de estudos controlados por placebo e conduzidos com indicações não aprovadas em várias configurações clínicas, cada um destes tendo características de pacientes distintas e, portanto, perfis de risco subjacente diferentes.

A segurança e a eficácia de NovoSeven® não estão estabelecidas fora das indicações aprovadas e, nestas situações, NovoSeven® não deve ser usado.

- Formação de anticorpos inibitórios

Durante o período pós-comercialização, não houve relatos de anticorpos inibitórios contra NovoSeven® ou FVII em pacientes com hemofilia A ou B. O desenvolvimento de anticorpos inibitórios contra NovoSeven® foi relatado em um estudo observacional de pacientes com deficiência congênita de fator VII.

Formação de anticorpos contra NovoSeven® e FVII é a única reação adversa ao medicamento relatada nestes estudos clínicos com pacientes com deficiência do fator VII (frequência: comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$). Em alguns casos, os anticorpos mostraram efeito inibitório *in vitro*. Fatores de risco que podem ter contribuído para o desenvolvimento de anticorpos, incluindo tratamento anterior com plasma humano e/ou fator VII derivado do plasma, mutação grave do gene FVII e superdose de NovoSeven®. Pacientes com deficiência de fator VII tratados com NovoSeven® devem ser monitorados quanto a anticorpos do fator VII (vide “5. Advertências e Precauções”).

- Outras populações especiais

Pacientes com hemofilia adquirida

Estudos clínicos conduzidos em 61 pacientes com hemofilia adquirida com um total de 100 episódios de sangramento mostraram que certas reações adversas foram relatadas com mais frequência (1% com base nos episódios de sangramento): eventos tromboembólicos arteriais (oclusão arterial cerebral, acidente vascular cerebral), eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar e trombose venosa profunda), angina *pectoris*, náusea, piroxia, erupção cutânea eritematosa e exames com níveis elevados de produtos de degradação de fibrina.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidades limitantes de dose de NovoSeven® não foram investigadas em estudos clínicos. Quatro casos de superdose em pacientes com hemofilia foram relatados. A única complicação relatada em relação a uma superdose foi um leve aumento transitório na pressão arterial em um paciente de 16 anos de idade recebendo 24mg de rFVIIa ao invés de 5,5 mg. Nenhum caso de superdose foi relatado em pacientes com hemofilia adquirida ou trombostenia de Glanzmann.

Em pacientes com deficiência de fator VII, em que a dose recomendada é 15-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de rFVIIa, um episódio de superdose foi associado com um evento trombótico (acidente vascular cerebral occipital) em um paciente do sexo masculino idoso (> 80 anos de idade) tratado com 10-20 vezes a dose recomendada. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos contra NovoSeven® e FVII foi associado à superdose em um paciente com deficiência de fator VII.

As doses prescritas não devem ser intencionalmente aumentadas acima das doses recomendadas devido à ausência de informação sobre riscos adicionais que podem existir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro M.S.: 1.1766.0012

Farmacêutico Responsável:

Luciane M. H. Fernandes - CRF-PR nº6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2820 Gentofte, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 - Araucária - PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/04/2020.



NovoSeven® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2020

Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de NovoSeven®

Frasco com pó liofilizado e frasco com diluente:

Use sempre uma técnica asséptica.

- Reconstituição

- O frasco com o pó de NovoSeven® e o frasco com o diluente devem estar em temperatura ambiente no momento da reconstituição. Remova as tampas plásticas dos dois frascos. Não usar os frascos se as tampas plásticas estiverem soltas ou ausentes. Limpe os tampões de borracha dos frascos com algodão umedecido em álcool e deixe-os secar antes do uso. Use uma seringa descartável de tamanho apropriado e um adaptador de frasco, agulha de transferência (20 – 26 G) ou outro dispositivo apropriado.
- Fixe o adaptador de frasco no frasco de diluente. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, enrosque a agulha de transferência firmemente na seringa.
- Puxe o êmbolo para aspirar um volume de ar igual ao volume de diluente que há no frasco de diluente (mL igual cc na seringa).
- Enrosque a seringa firmemente no adaptador de frasco no frasco de diluente. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, insira a agulha de transferência no tampão de borracha do frasco de diluente. Injete o ar dentro do frasco, empurre o êmbolo até você sentir uma resistência evidente.
- Segure a seringa com o frasco de diluente invertido. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, certifique-se de que sua ponta está no diluente. Puxe o êmbolo para aspirar o diluente para dentro da seringa.
- Remova o frasco de diluente vazio. Se estiver utilizando um adaptador de frasco, incline a seringa para removê-la do frasco.
- Encaixe a seringa com o adaptador de frasco ou agulha de transferência no frasco de pó liofilizado. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, certifique-se de atravessar o centro do tampão de borracha. Segure a seringa levemente inclinada com a face frontal do frasco para baixo. Empurre o êmbolo lentamente para injetar o diluente para dentro do frasco do pó. Certifique-se que o fluxo de diluente não está diretamente apontado para o pó de NovoSeven® pois isso provocará formação de espuma.
- Gire suavemente o frasco até que todo o pó seja dissolvido. Não agite o frasco, pois isso provocará formação de espuma.

A solução reconstituída de NovoSeven® é incolor e deve ser inspecionada visualmente antes da administração quanto a partículas e alteração na cor.

Não armazenar NovoSeven® reconstituído em seringas de plástico.

Recomenda-se usar NovoSeven® imediatamente após a reconstituição (vide “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

- Administração

- Assegure-se de que o êmbolo está todo empurrado antes de virar a seringa de cabeça para baixo (ele pode ter sido empurrado pela pressão na seringa). Se estiver utilizando agulha de transferência, certifique-se de que a ponta da agulha de transferência está na solução. Segure a seringa com o frasco invertido e puxe o êmbolo para aspirar toda a solução para dentro da seringa.
- Se você usa um adaptador de frasco, desrosque-o do frasco vazio. Se você usa uma agulha de transferência, remova-a do frasco, coloque a tampa e desrosque da seringa.

- NovoSeven® está pronto para ser injetado. Localizar um local adequado e injetar NovoSeven® lentamente em uma veia durante um período de 2-5 minutos, sem retirar a agulha do local da injeção.

Descarte com segurança os materiais utilizados. Qualquer produto não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.