



# **NOVOSEVEN®**

**NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.**

**PÓ LIOFILIZADO E DILUENTE PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

**1 MG  
2 MG  
5 MG**

## **NovoSeven®**

alfaaptacogue ativado

fator recombinante de coagulação VIIa

### **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

NovoSeven®

alfaaptacogue ativado (fator recombinante de coagulação VIIa)

### **APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado e diluente para solução injetável

NovoSeven® que pode ser armazenado à temperatura ambiente (15°C a 30°C) está disponível nas seguintes apresentações:

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

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

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

### **VIA INTRAVENOSA**

### **USO PEDIÁTRICO OU ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

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

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® correspondendo a 50 KUI contém:  
alfaaptacogue ativado.....1 mg

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® correspondendo a 100 KUI contém:  
alfaaptacogue ativado.....2 mg

Cada frasco com pó liofilizado de NovoSeven® (correspondendo a 250 KUI) contém:  
alfaaptacogue 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 alfaaptacogue ativado.  
1 KUI é igual a 1000 UI (Unidades Internacionais).

Após a reconstituição, 1 mL da solução contém 10 mg de sacarose.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

### **INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

NovoSeven® está 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 UB;

Nos pacientes com hemofilia congênita com expectativa de resposta anamnéstica alta à administração dos fatores VIII ou IX;

Nos pacientes com hemofilia adquirida;

Nos pacientes com deficiência congênita do FVII;

Nos pacientes com trombastenia hemorrágica (Doença de Glanzmann) com anticorpos para GP IIb-IIIa e/ou HLA e refratários passada ou presente à transfusão de plaquetas.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudo de tratamento domiciliar com NovoSeven®. eficaz (88 – 92%) em pacientes com hemofilia e inibidores, com uma média de 2,2 doses, quando utilizada a posologia recomendada<sup>1</sup>.

- 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 cirúrgicas<sup>2</sup>.

- 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 a cirurgia menor, 100% dos pacientes obtiveram uma hemostasia satisfatória até o 5º dia<sup>3</sup>.

- Deficiência de fator VII:

A taxa de eficácia obtida foi de 86% em sangramentos não cirúrgicos e 96% em cirurgias<sup>4</sup>.

- Doença de Glanzmann:

NovoSeven® foi eficaz em 96% dos episódios hemorrágicos em pacientes com Doença de Glanzmann<sup>5</sup>.

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 grupos<sup>6</sup>.

**Tabela 1 Resultados de eficácia do estudo F7HAEM-1510**

Tratamento/avaliação	Hemostasia bem sucedida <sup>a)</sup>	Taxa de eficácia <sup>b)</sup>
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 dose<sup>7</sup>.

**Tabela 2 Resultados de eficácia do estudo F7HAEM-2068**

Tratamento/avaliação	Administração de medicação de resgate <sup>c)</sup>	Taxa de eficácia <sup>d)</sup>
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. 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.
7. 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

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 pequena quantidade de protrombina em trombina. 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 grande quantidade de trombina independentemente do fator tecidual. 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, as propriedades farmacocinéticas de NovoSeven® foram investigadas em 35 pacientes brancos 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 NovoSeven® por Kg de peso corpóreo e/ou placebo (3 doses cada). Os perfis farmacocinéticos indicaram proporcionalidade de dose. As 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.

#### **Hemofilia A e B com inibidores**

##### **Distribuição, eliminação e linearidade:**

Através de um ensaio com fator VIIa, as propriedades farmacocinéticas de NovoSeven® foram investigadas em 12 pacientes pediátricos (2-12 anos) e 5 adultos em situação sem hemorragia. 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). O *clearance* médio foi aproximadamente 50% maior em pacientes pediátricos do que em adultos (78 *versus* 53 mL/Kg x h), enquanto a meia-vida terminal média foi de 2,3 horas em ambos grupos. 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* se mostrou relacionado com a idade, por isso, em pacientes mais jovens o *clearance* pode estar aumentado em mais de 50%.

##### **Deficiência do fator VII**

##### **Distribuição, eliminação e linearidade:**

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%.

##### **Doença de Glanzmann**

A farmacocinética de NovoSeven® 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-clínicos**

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 os compostos individuais.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para o uso se o paciente apresentar hipersensibilidade à substância ativa, aos excipientes ou à proteína de ratos, hamsters 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, pacientes com doença hepática, pacientes submetidos a cirurgias maiores, 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 de NovoSeven® pode conter traços de IgG de camundongo, IgG bovina e outras proteínas residuais de cultura (proteínas do soro do 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 sinais precoces de reações de hipersensibilidade. Se tais sintomas ocorrerem, o paciente deve ser advertido 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 hemofílicos com 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.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose ou insuficiência de sucrose-isomaltase não devem usar este medicamento.

##### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas**

Nenhum estudo foi realizado sobre o efeito na capacidade de dirigir e utilizar 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-clínicos.

### **Lactação**

Não se sabe se o rFVIIa é excretado no leite materno. A excreção de rFVIIa no leite não foi estudada em animais. -A decisão se deve-se 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® à mulher.

### **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 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 é limitada.

Com base em um estudo pré-clínico, não é recomendado combinar rFVIIa e rFXIII. Não há dados clínicos disponíveis sobre interação entre rFVIIa e rFXIII.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar o pó liofilizado e o diluente de 15 °C a 30 °C.

Mantenha o produto em sua embalagem original para protegê-lo da luz.

Não congelar para prevenir dano ao frasco de diluente.

Se necessário, o pó e o diluente de NovoSeven® também podem ser armazenados em refrigerador em temperatura 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.**

Após o preparo, NovoSeven® é química e fisicamente estável e pode ser utilizado em até 6 horas em temperatura de 15 °C a 30 °C ou em até 24 horas a 5 °C quando a reconstituição tiver ocorrido em condições assépticas validadas e controladas. A solução reconstituída deve ser armazenada no frasco. Caso contrário, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

### **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. Não utilizar a solução reconstituída se for observada formação de partículas ou descoloração.

**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**

Reconstituir a preparação como descrito nas instruções de uso no final desta bula e administrar lentamente como injeção intravenosa em bolus de 2 a 5 minutos.

NovoSeven® não deve ser misturado com soluções para infusão e nem ser administrado através de gotejamento.

#### **Monitoramento do tratamento – Exames laboratoriais**

Não há requerimento para monitoramento da terapia com NovoSeven®. Gravidade do sangramento e resposta clínica a administração de NovoSeven® devem orientar os requerimentos 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 anamnéstica 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 necessárias. A duração do tratamento e o intervalo entre as doses vão variar, dependendo da gravidade da hemorragia, procedimento invasivo ou cirurgia a ser realizada.

#### *População Pediátrica*

Estudos clínicos 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 a 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 no tratamento domiciliar tem se mostrado eficaz para tratar sangramentos leves a moderados. Recomendam-se 2 regimes de tratamento:

1) Uma a três doses 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.

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 a cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo que o médico julgar necessário. Um 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 (incluindo tratamento domiciliar)*

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 necessárias. A duração do tratamento e o intervalo entre as doses vão variar, dependendo da gravidade da hemorragia, procedimento invasivo ou cirurgia a ser realizada.

O intervalo de dose inicial deve ser de 2-3 horas. Uma vez alcançada hemostasia, o intervalo de dose pode ser aumentado sucessivamente a cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tratamento que o médico julgar necessário.

#### *Deficiência do fator VII*

##### *Dose, faixa de dosagem e intervalo de dose:*

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

#### *Doença 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 a 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 Doença de Glanzmann.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As frequências dos eventos adversos sérios e não sérios estão listadas por classes de sistema de órgãos na tabela abaixo.

<b>Distúrbios sanguíneos e linfáticos</b>	
Reações raras ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	- Coagulação intravascular disseminada e achados laboratoriais relacionados incluindo níveis elevados de dímero-D e reduzidos de AT; - Coagulopatia.
<b>Distúrbios no sistema imune</b>	
Reações raras ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	- Hipersensibilidade (vide Contraindicações e Advertências e Precauções).
Reação de frequência desconhecida	- Reação anafilática.
<b>Distúrbios no sistema nervoso</b>	
Reações raras ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	- Cefaleia.
<b>Distúrbios vasculares</b>	
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 cerebrovascular, trombose arterial renal, isquemia periférica, trombose arterial periférica e isquemia intestinal; - Angina pectoris.
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.
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	

Reações raras ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	- Náusea.
<b>Distúrbios da pele e subcutâneo</b>	
Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	- Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica e erupção cutânea eritematosa); - Prurido e urticária.
Reação de frequência desconhecida	-Rubor; -Angioedema.
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
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.
<b>Exames</b>	
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.

Dentro de cada grupo de frequência, os eventos adversos estão apresentados em ordem decrescente de gravidade. Reações adversas ao medicamento relatadas apenas durante o período de pós-comercialização (isto é, não em estudos clínicos) estão apresentadas como frequência desconhecida.

\*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 Posologia.

Eventos tromboembólicos podem levar à parada cardíaca.

#### **Eventos Tromboembólicos – arterial e venoso**

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 mais alto de eventos adversos tromboembólicos arteriais (5,3% em pacientes tratados com NovoSeven® versus 2,8% 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 é recomendado.

#### **Formação de anticorpos inibitórios**

Durante a experiência clínica e no período pós-comercialização, não houve relatos confirmados 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 de pacientes com deficiência do fator VII expostos ao NovoSeven® (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® foram relatados. Pacientes com deficiência de fator VII tratados com NovoSeven® devem ser monitorados quanto a anticorpos do fator VII (vide 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 frequentemente (1% com base nos episódios de sangramento): eventos tromboembólicos arteriais (occlusão 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.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Toxicidades limitantes de dose do NovoSeven® não foram investigadas em estudos clínicos. Poucos casos de superdose foram relatados em pacientes com hemofilia. 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 doença de Glanzmann. Em pacientes com deficiência de fator VII, em que a dose recomendada é 15-30 µg/kg 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 n°6002

**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**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



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

© 2013

Novo Nordisk A/S

## Instruções de uso de NovoSeven®

Frasco de diluente



Tampa plástica

Tampão de borracha

Frasco de pó liofilizado



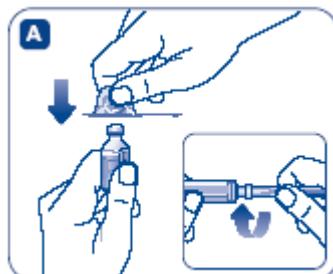
Tampa plástica

Tampão de borracha

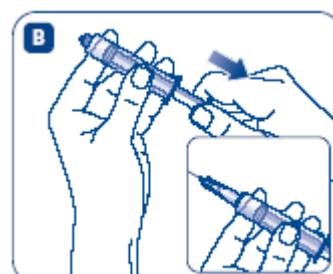
### Preparando a solução

Lavar as mãos antes do prefeito (profissionais da saúde: utilizar sempre técnica de assepsia). O frasco de NovoSeven® e seu 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.

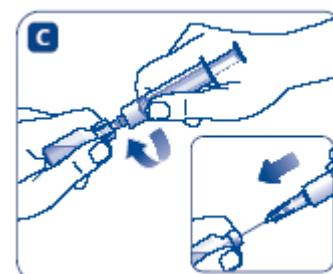
**A.** Remova o selo protetor de um adaptador de frasco sem retirá-lo da tampa protetora. Fixe o adaptador de frasco no frasco de diluente. Uma vez fixado, remova a tampa protetora. Tome cuidado para não encostar na ponta do adaptador do frasco. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, remova-a da embalagem sem retirá-la da tampa protetora. Enrosque a agulha de transferência firmemente na seringa.



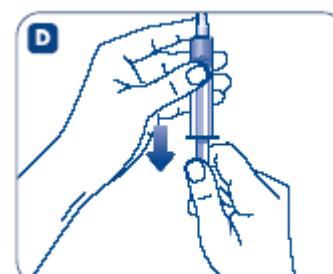
**B.** Puxe o êmbolo para aspirar um volume de ar igual ao volume que há no frasco de diluente (mL igual cc na seringa).



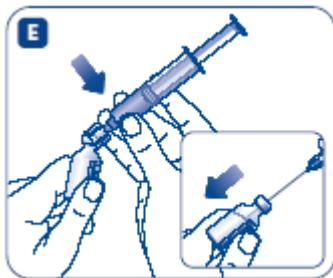
**C.** Enrosque a seringa firmemente no adaptador de frasco no frasco de diluente. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, remova a tampa protetora e insira a agulha de transferência no tampão de borracha do frasco de diluente. Tome cuidado para não tocar na extremidade da agulha de transferência. Injete o ar dentro do frasco, empurre o êmbolo até você sentir uma resistência evidente.



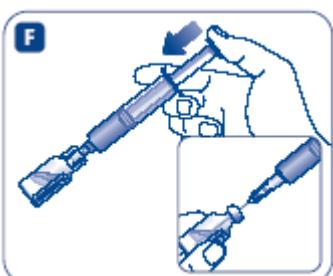
**D.** Segure a seringa com o frasco de diluente invertido. Se estiver utilizando uma agulha de transferência, certifique-se de que sua ponta está no diluente. Puxe o êmbolo para aspirar o diluente para dentro da seringa.



**E.** Remova o frasco de diluente vazio. Se estiver utilizando um adaptador de frasco, incline a seringa para removê-la do frasco.



**F.** 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.



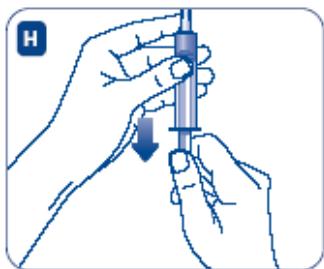
**G.** Gire suavemente o frasco até que todo o pó seja dissolvido. Não agite o frasco, pois isso provocará formação de espuma. Verifique se a solução apresenta partículas e alteração de coloração. Se você notar algo, não use a solução. NovoSeven® reconstituído é uma solução límpida e incolor. Mantenha o adaptador de frasco ou a agulha de transferência rosqueados no frasco.



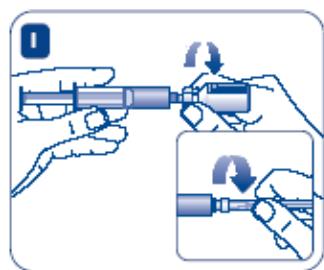
Apesar de NovoSeven® ser estável por 24 horas após ser reconstituído, você deve usá-lo de uma única vez para evitar infecção. Se você não usá-lo imediatamente após a reconstituição, você deve armazenar o frasco, com a seringa ainda conectada, em um refrigerador de 2 °C a 8 °C por não mais do que 24 horas. Não armazene a solução sem orientação do seu médico.

### Administração

**H.** 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.



**I.** Se você usa um adaptador de frasco, desenrosque-o do frasco vazio. Se você usa uma agulha de transferência, remova-a do frasco, coloque a tampa e desenrosque da seringa.



NovoSeven® está pronto para ser injetado. Siga os procedimentos de injeção conforme orientado pelo seu profissional de saúde.



**J.** Descarte de forma segura a seringa, os frascos, qualquer produto não utilizado e outros materiais restantes como orientado pelo seu profissional de saúde.

ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

NOVOSEVEN 1 MG / 2 MG / 5 MG

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0291641/12-0	Notificação de alteração de texto de bula	05/04/2012	n/a	-REAÇÕES ADVERSAS
0324989/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2012	n/a	-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -REAÇÕES ADVERSAS -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
316710/11-1	Alteração de Posologia	14/04/2011	12/08/2013	-POSOLOGIA E MODO DE USAR