NOVOSEVEN 1 mg

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoSeven 1 mg (50 KUI) pó e solvente para solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven apresenta-se como pó e solvente para solução injectável contendo 1 mg de eptacog alfa (activado) por frasco para injectáveis (correspondente a 50 KUI/frasco para injectáveis).

1 KUI corresponde a 1.000 UI (Unidades Internacionais).

eptacog alfa (activado) é o factor VIIa recombinante de coagulação (rFVIIa) com uma massa molecular de aproximadamente 50 000 Dalton, produzido a partir de células renais de cria de hamster (células BHK) por tecnologia do ADN recombinante.

Após reconstituição, o produto contém 1 mg/ml de eptacog alfa (activado) e 10 mg/ml de sacarose, quando reconstituído com solvente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável.

Pó branco liofilizado. Solvente: solução límpida e incolor. A solução reconstituída tem aproximadamente um pH 6.0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NovoSeven é indicado no tratamento de episódios hemorrágicos e na prevenção de hemorragias em cirurgia ou em procedimentos invasivos, nos seguintes grupos de doentes:

- em doentes com hemofilia hereditária com inibidores aos factores de coagulação VIII ou IX > 5 Unidades Bethesda (UB)
- em doentes com hemofilia hereditária nos quais é esperada uma elevada resposta anamnésica ao factor VIII ou factor IX
- em doentes com hemofilia adquirida
- em doentes com deficiência congénita de FVII
- em doentes com trombostenia de Glanzmann com anticorpos contra GP IIb-IIIa e/ou HLA, e com antecedentes de reacção refractária, passada ou presente, a transfusões plaquetárias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos.

Posologia

Hemofilia A ou B com inibidores ou em que seja de prever uma elevada resposta anamnésica

Dose

NovoSeven deve ser administrado o mais rapidamente possível após o início de um episódio hemorrágico. A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em bólus, é de 90 µg por kg de peso corporal.

Após a dose inicial de NovoSeven, podem ser necessárias injeções adicionais. A duração do tratamento e o intervalo entre injeções variam com a gravidade da hemorragia, procedimento invasivo ou cirurgia realizada.

Posologia nas crianças

De acordo com a experiência clínica actual, não se justifica uma diferenciação geral da posologia entre crianças e adultos, embora as crianças tenham uma depuração mais rápida que os adultos. Assim, podem ser necessárias doses de rFVIIa mais elevadas nos doentes pediátricos, de forma a atingirem concentrações plasmáticas semelhantes às dos adultos (ver secção 5.2).

Intervalo entre doses

Inicialmente 2-3 horas para obter hemostase.

Se for necessário a continuação da terapêutica, o intervalo entre doses, após obtenção de uma hemostase eficaz, pode ser aumentado sucessivamente para períodos de 4, 6, 8 ou 12 horas durante o período de tratamento que se considere ser necessário.

Episódios hemorrágicos ligeiros a moderados (incluindo terapêutica no domicílio)

Foi demonstrado que a intervenção rápida no tratamento de hemorragias articulares, musculares e mucocutâneas ligeiras a moderadas é eficaz. Podem ser recomendados dois regimes posológicos:

- 1) Duas a três injeções de 90 µg por kg de peso corporal, administradas em intervalos de três horas
Caso seja necessário continuar o tratamento, pode ser administrada uma dose adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 2) Uma injeção única de 270 µg por kg de peso corporal.

A duração da terapêutica no domicílio não deve exceder 24 horas.

Não existe experiência clínica com a administração de uma dose única de 270 µg por kg de peso corporal em doentes idosos.

Episódios hemorrágicos graves

É recomendada uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal, podendo esta ser administrada a caminho do hospital em que o doente é normalmente assistido. A dose seguinte varia de acordo com o tipo e gravidade da hemorragia. A frequência das doses deve inicialmente ser de 2 em 2 horas até se observar uma melhoria clínica. Se estiver indicada a continuação da terapia, o intervalo entre doses pode ser aumentado para 3 horas durante 1-2 dias. Posteriormente, o intervalo entre doses pode ser aumentado para 4, 6, 8 ou 12 horas durante o período de tratamento que se considere ser necessário. Um episódio hemorrágico grave pode ser tratado durante 2-3 semanas, podendo o tratamento ser prolongado para além deste período de tempo, se clinicamente aconselhado.

Procedimento invasivo/cirurgia

Uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal deve ser administrada imediatamente antes da intervenção. A dose deve ser repetida após 2 horas e, posteriormente, em intervalos de 2-3 horas nas primeiras 24-48 horas, dependendo da intervenção realizada e do estado clínico do doente. Numa grande cirurgia, a dose deve ser continuada em intervalos de 2-4 horas durante 6-7 dias. O intervalo entre doses pode então ser aumentado para 6-8 horas durante

mais 2 semanas de tratamento. Os doentes submetidos a grandes cirurgias podem ser tratados durante 2-3 semanas, até se terem restabelecido.

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, que deverá ser administrada por bolus intravenoso, é de 90 µg por kg de peso corporal. Após a dose inicial de NovoSeven, podem ser administradas mais injeções, caso seja necessário. A duração do tratamento e o intervalo entre injeções dependerá da gravidade da hemorragia, dos procedimentos invasivos ou da cirurgia que estiver a ser efectuada.

O intervalo de dose inicial deverá ser de 2-3 horas. Após a hemostase ter sido conseguida, o intervalo de dose pode ser sucessivamente aumentado para cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo que o tratamento for considerado necessário.

Deficiência de factor VII

Dose, intervalo de dose e intervalo entre doses

O intervalo de dose recomendado para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos é de 15-30 µg por kg de peso corporal a cada 4-6 horas, até se atingir a hemostase. A dose e frequência das injeções devem ser adaptadas a cada indivíduo.

Trombastenia de Glanzmann

Dose, intervalo de dose e intervalo entre doses

A dose recomendada para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos é de 90 µg (80-120 µg) por kg de peso corporal, a intervalos máximos de duas horas (1,5 - 2,5 horas). Devem ser administradas pelo menos três doses para garantir uma hemostase eficaz. A via de administração recomendada é a injeção em bólus, uma vez que a administração em perfusão contínua pode não ser eficaz.

Para os doentes que não têm reacções refractárias, as plaquetas são o tratamento de eleição para a trombastenia de Glanzmann.

Modo de Administração

Reconstituir a solução como descrito na secção 6.6 e injectar sob a forma de bólus por via intravenosa, durante 2-5 minutos.

Monitorização do tratamento – testes laboratoriais

Não existe necessidade de monitorização da terapêutica com NovoSeven. A gravidade da hemorragia e a resposta clínica à administração de NovoSeven devem guiar as necessidades posológicas.

Foi demonstrado que após a administração de FVIIa recombinante, os tempos de protrombina (PT) e de tromboplastina parcial activada (aPTT) diminuem; contudo, não foi demonstrada qualquer correlação entre PT e aPTT e a eficácia clínica do FVIIa recombinante.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes ou a proteínas de rato, de hamster ou bovinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em condições patológicas, nas quais o factor tecidual seja maior que o que se considera normal, pode haver um risco potencial de desenvolvimento de eventos trombóticos ou a indução de coagulação intravascular disseminada (DIC), associados ao tratamento com NovoSeven.

Estas situações podem incluir doentes com arteriosclerose avançada, ferimentos por esmagamento, septicemia ou DIC. Devido ao risco de complicações tromboembólicas, recomenda-se precaução aquando da administração de NovoSeven a doentes com histórico de doença coronária, a doentes com doença hepática, a doentes no pós-operatório, a recém-nascidos ou a doentes com risco de fenómenos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o potencial benefício do tratamento com NovoSeven deverá ser avaliado face ao risco destas complicações.

Uma vez que NovoSeven, factor VIIa recombinante de coagulação, pode conter pequenas quantidades de IgG de rato, IgG bovina e outras proteínas de cultura residuais (proteínas séricas de hamster e bovinas), existe a possibilidade remota dos doentes tratados com este produto poderem desenvolver hipersensibilidade a estas proteínas. Nestes casos, deverá ser considerado o tratamento com anti-histamínicos por via intravenosa.

Se ocorrerem reacções de tipo alérgico ou anafiláctico, a administração deve ser imediatamente descontinuada. Em caso de choque, deve ser implementado o tratamento padrão para o choque. Os doentes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reacções de hipersensibilidade. Se estes sintomas ocorrerem, o doente deve ser aconselhado a descontinuar imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o médico.

Em casos de hemorragia grave o produto deve ser administrado de preferência em hospitais especializados no tratamento de doentes hemofílicos com inibidores para os factores de coagulação VIII ou IX, ou, caso seja impossível, em estreita colaboração com um médico especialista no tratamento de hemofilia.

Caso a hemorragia não seja controlada, é imprescindível o recurso a cuidados hospitalares. Todas as utilizações de NovoSeven deverão ser notificadas imediatamente pelos doentes/familiares ao médico/hospital que supervisiona o doente.

Os doentes com deficiência de factor VII devem ser monitorizados no que respeita ao tempo de protrombina e acção coagulante do factor VII, antes e depois da administração de NovoSeven. Caso a acção do factor VIIa não consiga atingir o nível esperado ou não seja possível controlar a hemorragia após o tratamento com as doses recomendadas, poderá suspeitar-se de formação de anticorpos, pelo que devem ser feitas análises para despiste desta situação. Desconhece-se o risco de trombose nos doentes com deficiência de factor VII tratados com NovoSeven.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose ou deficiência de sacarose isomaltose, não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Desconhece-se o risco de uma potencial interacção entre NovoSeven e os concentrados de factores de coagulação. Deve evitar-se o uso simultâneo de concentrados de complexos protrombóticos, activados ou não.

Os anti-fibrinolíticos reduzem a perda de sangue associada a cirurgia nos doentes hemofílicos, especialmente em cirurgias ortopédicas e em regiões com marcada actividade fibrinolítica, como é o caso da cavidade oral. A experiência de tratamentos com administração concomitante de anti-fibrinolíticos e FVIIa recombinante é ainda limitada.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de NovoSeven durante a gravidez. Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas, dentro das indicações aprovadas, não revelam quaisquer efeitos adversos de rFVIIa sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até à data, não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, directos ou indirectos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Aleitamento

Desconhece-se se o rFVIIa é excretado no leite humano. A excreção de rFVIIa no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com NovoSeven deve ser tomada com base no benefício da amamentação para a criança e no benefício da terapia com NovoSeven para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências das reacções adversas graves e não graves encontram-se descritas por classes de sistemas de órgãos no quadro seguinte.

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> – Coagulação disseminada intravascular e resultados laboratoriais relacionados, incluindo níveis elevados de dímero D e níveis reduzidos de AT (ver secção 4.4) – Coagulopatia.
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Hipersensibilidade, (ver secções 4.3 e 4.4)
Desconhecida	– Reacção anafiláctica.
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Dor de cabeça.

<i>Vasculopatias</i>	
Raras(>1/10.000, <1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimentos tromboembólicos arteriais: (enfarte do miocárdio, enfarte cerebral, isquémia cerebral, oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral, trombose das artérias renais, isquémia periférica, trombose das artérias periféricas e isquémia intestinal) - Angina de peito
Pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimentos tromboembólicos venosos: (trombose venosa profunda, trombose no local de administração i.v., embolia pulmonar, tromboembolias do fígado, incluindo trombose da veia portal, trombose das veias renais, tromboflebite, tromboflebite superficial e isquémia intestinal)
Desconhecidas	<ul style="list-style-type: none"> - Trombo intracardíaco
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas.
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Pouco frequentes ((> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica e erupção eritematosa) - Prurido e urticária
Desconhecida	<ul style="list-style-type: none"> - Vermelhidão - Angioedema.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes ((> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da resposta terapêutica* - Pirexia
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Reacção no local de injeção, incluindo dor no local da injeção.
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento dos produtos de degradação da fibrina - Aumento da alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, desidrogenase lactato e protrombina.
Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reacções adversas notificadas somente após a comercialização (ou seja, não durante os ensaios clínicos) são apresentadas como tendo uma frequência desconhecida.	

* Foi comunicada falta de eficácia (diminuição da resposta terapêutica). É importante que o regime posológico de NovoSeven esteja de acordo com a posologia recomendada, tal como mencionado na secção 4.2.

Doentes com hemofilia adquirida

Os ensaios clínicos realizados em 61 doentes com hemofilia adquirida, com um total de 100 episódios tratados, demonstraram que certas reacções adversas medicamentosas foram comunicadas mais frequentemente (1% com base nos episódios tratados): Tromboembolias arteriais específicas (oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral), tromboembolias venosas específicas (embolia pulmonar e trombose venosa profunda), angina de peito, náuseas, pirexia, erupção cutânea eritematosa e investigação de níveis elevados de produtos de degradação da fibrina.

Formação de anticorpos inibidores

Na experiência pós-comercialização, não houve notificações de anticorpos contra NovoSeven ou FVII em doentes com hemofilia A ou B.

A formação de anticorpos contra NovoSeven e FVII é a única reacção adversa medicamentosa comunicada em ensaios clínicos em doentes com deficiência do factor VII (frequência: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). Em dois de cinco doentes em relação aos quais foi comunicada a formação de anticorpos contra NovoSeven e FVII, quer em ensaios clínicos quer na pós-comercialização, os anticorpos mostraram um efeito inibidor *in vitro*. Estavam presentes factores de risco que podem ter contribuído para o desenvolvimento de anticorpos, incluindo o tratamento prévio com plasma humano e/ou factor VII derivado do plasma, mutação grave do gene de FVII e sobredosagem de NovoSeven. Os doentes com deficiência de factor VII tratados com NovoSeven devem ser monitorizados para despiste de anticorpos contra o factor VII, (ver secção 4.4).

Tromboembolias

Quando NovoSeven é administrado aos doentes fora das indicações aprovadas, as tromboembolias arteriais são frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Numa meta análise de uma *pool* de dados de ensaios controlados com placebo, fora das indicações aprovadas e realizados em vários cenários clínicos, cada um dos quais tendo doentes com características distintas e, portanto, com diferentes perfis de risco subjacentes, foi demonstrado um maior risco de acontecimentos adversos tromboembólicos arteriais (ver quadro: Vasculopatias) (5,6% em doentes tratados com NovoSeven *versus* 3,0% nos doentes tratados com placebo).

A eficácia e segurança de NovoSeven não foram estabelecidas fora das indicações aprovadas e, portanto, NovoSeven não deve ser utilizado.

As tromboembolias podem conduzir a paragem cardíaca.

4.9 Sobredosagem

As toxicidades dose-limitativas de NovoSeven não foram investigadas em ensaios clínicos.

Foram notificados três casos de sobredosagem em doentes com hemofilia num período de 13 anos. A única complicação notificada, relacionada com uma sobredosagem, foi um aumento ligeiro, transitório da pressão arterial num doente com 16 anos de idade a receber 24 mg de rFVIIa em vez de 5,5 mg.

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem em doentes com hemofilia adquirida ou trombostenia de Glanzmann.

Em doentes com deficiência do factor VII, situação na qual a dose recomendada é de 15-30 µg/kg de rFVIIa, um caso de sobredosagem foi associado a um acontecimento trombótico (trombose occipital) num doente idoso (> 80 anos) tratado com uma dose 10-20 vezes superior à dose recomendada. Adicionalmente, o desenvolvimento de anticorpos contra NovoSeven e FVII esteve associado a sobredosagem num doente com deficiência do factor VII.

A pauta posológica não deve ser intencionalmente aumentada acima das doses recomendadas, devido à ausência de informação sobre o risco adicional que pode estar associado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Factores de coagulação do sangue, código ATC: B02BD08

NovoSeven contém factor VII de coagulação recombinante activado. O mecanismo de acção inclui a ligação do factor VIIa ao factor tecidular exposto. Este complexo activa o factor IX em factor IXa e o factor X em factor Xa, dando origem à conversão inicial de pequenas quantidades de protrombina em trombina. A trombina conduz à activação de plaquetas e dos factores V e VIII no local da lesão, e à formação do tampão hemostático por conversão do fibrinogénio em fibrina. Doses farmacológicas de NovoSeven activam directamente o factor X na superfície das plaquetas activadas, localizadas no local da lesão, independentemente do factor tecidular. Isto resulta na conversão da protrombina em grandes quantidades de trombina, independentemente do factor tecidular. Consequentemente, o efeito farmacodinâmico do factor VIIa dá origem a uma formação local acrescida de factor Xa, trombina e fibrina.

Não é possível excluir completamente um risco teórico de desenvolvimento da activação sistémica do sistema de coagulação em doentes que sofram de doenças subjacentes que predisponham para DIC.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Indivíduos saudáveis

Utilizando o teste de coagulação para o FVII, a farmacocinética do FVIIa recombinante foi investigada em 35 indivíduos Caucasianos e Japoneses saudáveis, num estudo de escalamento de dose. Os indivíduos foram agrupados de acordo com o género e etnia, tendo recebido 40, 80 e 160 µg de FVIIa recombinante por kg de peso corporal e/ou placebo (3 doses cada). Os perfis farmacocinéticos indicaram proporcionalidade da dose. A farmacocinética foi semelhante quer no género quer nos grupos étnicos. O volume médio de distribuição no equilíbrio situou-se entre 130 e 165 ml/kg, os valores médios de depuração situaram-se entre 33,3 e 37,2 ml/h×kg e a semi-vida média terminal situou-se entre as 3,9 e a 6,0 horas.

Hemofilia A e B com inibidores

Utilizando o teste para o FVIIa, as propriedades farmacocinéticas do FVIIa recombinante foram estudadas em 12 doentes pediátricos (2-12 anos de idade) e 5 adultos sem hemorragias. Foi estabelecida a proporcionalidade da dose nas crianças com as doses de 90 e 180 µg por kg de peso corporal, a qual está de acordo com o observado anteriormente com doses inferiores (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa). A depuração média foi aproximadamente 50% mais elevada nos

doentes pediátricos, em comparação com os adultos (78 versus 53 ml/h×kg), enquanto que a semi-vida média terminal foi de 2,3 horas em ambos os grupos. O volume médio de distribuição foi de 196 ml/kg nos doentes pediátricos versus 159 ml/kg nos adultos. A depuração parece estar associada à idade, pelo que nos doentes mais jovens a depuração pode encontrar-se aumentada em mais de 50%.

Deficiência de factor VII

A farmacocinética de doses únicas de FVIIa recombinante, 15 e 30 µg por kg de peso corporal, não exibiu diferenças significativas entre as duas doses usadas, no que respeita aos parâmetros independentes da dose: clearance corporal total (70,8-79,1 ml/h×kg), volume de distribuição no estado estacionário (280-290 ml/kg), tempo médio de permanência (3,75-3,80 h) e semi-vida (2,82-3,11 h). A recuperação plasmática média *in vivo* foi de aproximadamente 20%.

Trombastenia de Glanzmann

A farmacocinética de NovoSeven em doentes com trombastenia de Glanzmann não foi investigada, mas é esperado que seja semelhante à farmacocinética em doentes com hemofilia A e B.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Todos os resultados nos programas de segurança pré-clínica foram relacionados com o efeito farmacológico do FVIIa recombinante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Cloreto de sódio
Cálcio, cloreto di-hidratado
Glicilglicina
Polissorbato 80
Manitol
Sacarose
Metionina
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente

Histidina
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

NovoSeven não deve ser misturado com soluções de perfusão nem administrado gota a gota.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade para o produto embalado é de:

3 anos quando o medicamento é conservado a uma temperatura inferior a 25°C

Após a reconstituição, a estabilidade física e química demonstrada foi de 6 horas a 25°C e 24 horas a 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não devem exceder as 24 horas a 2°C - 8°C, a não ser que a reconstituição tenha sido feita em condições controladas e validadas de assepsia.

6.4 Precauções especiais de conservação

- Conservar o pó e o solvente a uma temperatura inferior a 25°C
- Conservar o pó e o solvente ao abrigo da luz
- Não congelar para evitar danificar o frasco para injectáveis com solvente
- Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A embalagem de NovoSeven contém frascos para injectáveis de vidro tipo I, fechados com rolha de borracha em clorobutil e uma cápsula de fecho de alumínio. Os frascos para injectáveis fechados estão equipados com uma cápsula *snap-off* em polipropileno.

Cada embalagem de NovoSeven contém

- 1 frasco para injectáveis (2 ml) com pó branco para solução injectável
- 1 frasco para injectáveis (2 ml) com solvente para reconstituição

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Usar sempre uma técnica asséptica.

Reconstituição

- Os frascos para injectáveis para o pó e solvente de NovoSeven devem estar à temperatura ambiente no momento da reconstituição. Retirar as cápsulas plásticas de ambos os frascos para injectáveis. Se as cápsulas estiverem soltas ou não existirem, não utilizar os frascos para injectáveis. Limpar as rolhas de borracha dos frascos com compressas com álcool e deixar secar antes de usar. Utilizar uma seringa descartável de tamanho apropriado e um adaptador para os frascos para injectáveis, agulha de transferência (20 – 26G) ou outro dispositivo adequado.
- Colocar o adaptador para os frascos no frasco para injectáveis com o solvente. Se for utilizada uma agulha de transferência, esta deverá ser firmemente enroscada à seringa.
- Puxar o êmbolo para introduzir um volume de ar equivalente à quantidade de solvente no frasco com o solvente (ml é equivalente a cc na seringa).
- Enroscar bem a seringa no adaptador para os frascos para injectáveis colocado no frasco para injectáveis com o solvente. Se for utilizada uma agulha de transferência, inserir a agulha na rolha de borracha do frasco com o solvente. Injectar ar no frasco para injectáveis pressionando o êmbolo até sentir uma clara resistência.
- Segurar a seringa com o frasco com solvente invertido. Se for utilizada uma agulha de transferência, certifique-se de que a extremidade da mesma está no solvente. Puxar o êmbolo para introduzir o solvente na seringa.

- Retirar o frasco do solvente vazio. Se for utilizado um adaptador para os frascos para injectáveis, inclinar a seringa para o retirar do frasco.
- Acoplar a seringa com o adaptador para os frascos ou com a agulha de transferência ao frasco para injectáveis com o pó. Se for utilizada uma agulha de transferência, a mesma deverá ser inserida no centro da rolha de borracha. Manter a seringa ligeiramente inclinada, com o frasco para baixo. Pressionar lentamente o êmbolo para injectar o solvente no frasco do pó. O fluxo de solvente não deve ser apontado directamente para o pó de NovoSeven, para evitar que se forme espuma.
- Rodar lentamente o frasco até todo o pó estar dissolvido. Não agitar o frasco, dado que a agitação provocará espuma.

A solução reconstituída de NovoSeven é incolor e deverá ser observada quanto a partículas em suspensão e descoloração, antes da administração.

Não guarde NovoSeven reconstituído em seringas plásticas.

Recomenda-se que NovoSeven seja utilizado imediatamente após a reconstituição.

Administração

- Certifique-se de que o êmbolo é completamente pressionado antes de inverter a seringa (o êmbolo pode ter sido empurrado pela pressão dentro da seringa). Se for utilizada uma agulha de transferência, a extremidade da mesma deverá estar na solução. Segurar a seringa com o frasco invertido e puxar o êmbolo para introduzir toda a solução na seringa.
- Se for utilizado um adaptador para frascos para injectáveis, desenroscar o adaptador com o frasco vazio. Se for utilizada uma agulha de transferência, retirar a agulha do frasco, colocar a protecção da agulha e retirá-la da seringa.
- NovoSeven encontra-se agora pronto para ser administrado. Seleccionar um local adequado e injectar NovoSeven lentamente numa veia durante um período de 2-5 minutos sem retirar a agulha do local de injeção.

Eliminar de forma segura a seringa, os frascos para injectáveis e qualquer produto não utilizado. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
 Novo Allé
 DK-2880 Bagsværd
 Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo U.E.: EU/1/96/006/004
 Código Nacional: 5118120

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de Fevereiro de 1996

Data da última renovação: 23 de Fevereiro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2012

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

NOVOSEVEN 2 mg

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoSeven 2 mg (100 KUI) pó e solvente para solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven apresenta-se como pó e solvente para solução injectável contendo 2 mg de eptacog alfa (activado) por frasco para injectáveis (correspondente a 100 KUI/frasco para injectáveis).

1 KUI corresponde a 1.000 UI (Unidades Internacionais).

eptacog alfa (activado) é o factor VIIa recombinante de coagulação (rFVIIa) com uma massa molecular de aproximadamente 50 000 Dalton, produzido a partir de células renais de cria de hamster (células BHK) por tecnologia do ADN recombinante.

Após reconstituição, o produto contém 1 mg/ml de eptacog alfa (activado) e 10 mg/ml de sacarose, quando reconstituído com solvente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável.

Pó branco liofilizado. Solvente: solução límpida e incolor. A solução reconstituída tem aproximadamente um pH 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NovoSeven é indicado no tratamento de episódios hemorrágicos e na prevenção de hemorragias em cirurgia ou em procedimentos invasivos, nos seguintes grupos de doentes:

- em doentes com hemofilia hereditária com inibidores aos factores de coagulação VIII ou IX > 5 Unidades Bethesda (UB)
- em doentes com hemofilia hereditária nos quais é esperada uma elevada resposta anamnésica ao factor VIII ou factor IX
- em doentes com hemofilia adquirida
- em doentes com deficiência congénita de FVII
- em doentes com trombastenia de Glanzmann com anticorpos contra GP IIb-IIIa e/ou HLA, e com historial de reacção refractária, passada ou presente, a transfusões plaquetárias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos.

Posologia

Hemofilia A ou B com inibidores ou em que seja de prever uma elevada resposta anamnésica

Dose

NovoSeven deve ser administrado o mais rapidamente possível após o início de um episódio hemorrágico. A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em bólus, é de 90 µg por kg de peso corporal.

Após a dose inicial de NovoSeven, podem ser necessárias injeções adicionais. A duração do tratamento e o intervalo entre injeções variam com a gravidade da hemorragia, procedimento invasivo ou cirurgia realizada.

Posologia nas crianças

De acordo com a experiência clínica actual, não se justifica uma diferenciação geral da posologia entre crianças e adultos, embora as crianças tenham uma depuração mais rápida que os adultos. Assim, podem ser necessárias doses de rFVIIa mais elevadas nos doentes pediátricos, de forma a atingirem concentrações plasmáticas semelhantes às dos adultos (ver secção 5.2).

Intervalo entre doses

Inicialmente 2-3 horas para obter hemostase.

Se for necessário a continuação da terapêutica, o intervalo entre doses, após obtenção de uma hemostase eficaz, pode ser aumentado sucessivamente para períodos de 4, 6, 8 ou 12 horas durante o período de tratamento que se considere ser necessário.

Episódios hemorrágicos ligeiros a moderados (incluindo terapêutica no domicílio)

Foi demonstrado que a intervenção rápida no tratamento de hemorragias articulares, musculares e mucocutâneas ligeiras a moderadas é eficaz. Podem ser recomendados dois regimes posológicos:

- 1) Duas a três injeções de 90 µg por kg de peso corporal, administradas em intervalos de três horas
Caso seja necessário continuar o tratamento, pode ser administrada uma dose adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 2) Uma injeção única de 270 µg por kg de peso corporal

A duração da terapêutica no domicílio não deve exceder 24 horas.

Não existe experiência clínica com a administração de uma dose única de 270 µg por kg de peso corporal em doentes idosos.

Episódios hemorrágicos graves

É recomendada uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal, podendo esta ser administrada a caminho do hospital em que o doente é normalmente assistido. A dose seguinte varia de acordo com o tipo e gravidade da hemorragia. A frequência das doses deve inicialmente ser de 2 em 2 horas até se observar uma melhoria clínica. Se estiver indicada a continuação da terapia, o intervalo entre doses pode ser aumentado para 3 horas durante 1-2 dias. Posteriormente, o intervalo entre doses pode ser aumentado para 4, 6, 8 ou 12 horas durante o período de tratamento que se considere ser necessário. Um episódio hemorrágico grave pode ser tratado durante 2-3 semanas, podendo o tratamento ser prolongado para além deste período de tempo, se clinicamente aconselhado.

Procedimento invasivo/cirurgia

Uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal deve ser administrada imediatamente antes da intervenção. A dose deve ser repetida após 2 horas e, posteriormente, em intervalos de 2-3 horas nas primeiras 24-48 horas, dependendo da intervenção realizada e do estado clínico do doente. Numa grande cirurgia, a dose deve ser continuada em intervalos de 2-4 horas durante 6-7 dias. O intervalo entre doses pode então ser aumentado para 6-8 horas durante

mais 2 semanas de tratamento. Os doentes submetidos a grandes cirurgias podem ser tratados durante 2-3 semanas, até se terem restabelecido.

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, que deverá ser administrada por bolus intravenoso, é de 90 µg por kg de peso corporal. Após a dose inicial de NovoSeven, podem ser administradas mais injeções, caso seja necessário. A duração do tratamento e o intervalo entre injeções dependerá da gravidade da hemorragia, dos procedimentos invasivos ou da cirurgia que estiver a ser efectuada.

O intervalo de dose inicial deverá ser de 2-3 horas. Após a hemostase ter sido conseguida, o intervalo de dose pode ser sucessivamente aumentado para cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo que o tratamento for considerado necessário.

Deficiência de factor VII

Dose, intervalo de dose e intervalo entre doses

O intervalo de dose recomendado para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos é de 15-30 µg por kg de peso corporal a cada 4-6 horas, até se atingir a hemostase. A dose e frequência das injeções devem ser adaptadas a cada indivíduo.

Trombastenia de Glanzmann

Dose, intervalo de dose e intervalo entre doses

A dose recomendada para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos é de 90 µg (80-120 µg) por kg de peso corporal, a intervalos máximos de duas horas (1,5 - 2,5 horas). Devem ser administradas pelo menos três doses para garantir uma hemostase eficaz. A via de administração recomendada é a injeção em bólus, uma vez que a administração em perfusão contínua pode não ser eficaz.

Para os doentes que não têm reacções refractárias, as plaquetas são o tratamento de eleição para a trombastenia de Glanzmann.

Modo de Administração

Reconstituir a solução como descrito na secção 6.6 e injectar sob a forma de bólus por via intravenosa, durante 2-5 minutos.

Monitorização do tratamento – testes laboratoriais

Não existe necessidade de monitorização da terapêutica com NovoSeven. A gravidade da hemorragia e a resposta clínica à administração de NovoSeven devem guiar as necessidades posológicas.

Foi demonstrado que após a administração de FVIIa recombinante, os tempos de protrombina (PT) e de tromboplastina parcial activada (aPTT) diminuem; contudo, não foi demonstrada qualquer correlação entre PT e aPTT e a eficácia clínica de FVIIa recombinante.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes ou a proteínas de rato, de hamster ou bovinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em condições patológicas, nas quais o factor tecidual seja maior que o que se considera normal, pode haver um risco potencial de desenvolvimento de eventos trombóticos ou a indução de coagulação intravascular disseminada (DIC), associados ao tratamento com NovoSeven.

Estas situações podem incluir doentes com arteriosclerose avançada, ferimentos por esmagamento, septicemia ou DIC. Devido ao risco de complicações tromboembólicas, recomenda-se precaução aquando da administração de NovoSeven a doentes com histórico de doença coronária, a doentes com doença hepática, a doentes no pós-operatório, a recém-nascidos ou a doentes com risco de fenómenos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o potencial benefício do tratamento com NovoSeven deverá ser avaliado face ao risco destas complicações.

Uma vez que NovoSeven, factor VIIa recombinante de coagulação, pode conter pequenas quantidades de IgG de rato, IgG bovina e outras proteínas de cultura residuais (proteínas séricas de hamster e bovinas), existe a possibilidade remota dos doentes tratados com este produto poderem desenvolver hipersensibilidade a estas proteínas. Nestes casos, deverá ser considerado o tratamento com anti-histamínicos por via intravenosa.

Se ocorrerem reacções de tipo alérgico ou anafiláctico, a administração deve ser imediatamente descontinuada. Em caso de choque, deve ser implementado o tratamento padrão para o choque. Os doentes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reacções de hipersensibilidade. Se estes sintomas ocorrerem, o doente deve ser aconselhado a descontinuar imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o médico.

Em casos de hemorragia grave o produto deve ser administrado de preferência em hospitais especializados no tratamento de doentes hemofílicos com inibidores para os factores de coagulação VIII ou IX, ou, caso seja impossível, em estreita colaboração com um médico especialista no tratamento de hemofilia.

Caso a hemorragia não seja controlada, é imprescindível o recurso a cuidados hospitalares. Todas as utilizações de NovoSeven deverão ser notificadas imediatamente pelos doentes/familiares ao médico/hospital que supervisiona o doente.

Os doentes com deficiência de factor VII devem ser monitorizados no que respeita ao tempo de protrombina e acção coagulante do factor VII, antes e depois da administração de NovoSeven. Caso a acção do factor VIIa não consiga atingir o nível esperado ou não seja possível controlar a hemorragia após o tratamento com as doses recomendadas, poderá suspeitar-se de formação de anticorpos, pelo que devem ser feitas análises para despiste desta situação. Desconhece-se o risco de trombose nos doentes com deficiência de factor VII tratados com NovoSeven.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose ou deficiência de sacarose isomaltose, não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Desconhece-se o risco de uma potencial interacção entre NovoSeven e os concentrados de factores de coagulação. Deve evitar-se o uso simultâneo de concentrados de complexos protrombóticos, activados ou não.

Os anti-fibrinolíticos reduzem a perda de sangue associada a cirurgia nos doentes hemofílicos, especialmente em cirurgias ortopédicas e em regiões com marcada actividade fibrinolítica, como é o caso da cavidade oral. A experiência de tratamentos com administração concomitante de anti-fibrinolíticos e FVIIa recombinante é ainda limitada.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de NovoSeven durante a gravidez. Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas, dentro das indicações aprovadas, não revelam quaisquer efeitos adversos de rFVIIa sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até à data, não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, directos ou indirectos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Aleitamento

Desconhece-se se o rFVIIa é excretado no leite humano. A excreção de rFVIIa no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com NovoSeven deve ser tomada com base no benefício da amamentação para a criança e no benefício da terapia com NovoSeven para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências das reacções adversas graves e não graves encontram-se descritas por classes de sistemas de órgãos no quadro seguinte.

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulação disseminada intravascular e resultados laboratoriais relacionados, incluindo níveis elevados de dímero D e níveis reduzidos de AT (ver secção 4.4) – Coagulopatia.
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Hipersensibilidade, (ver secções 4.3 e 4.4)
Desconhecida	– Reacção anafiláctica.
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Dor de cabeça.

<i>Vasculopatias</i>	
Raras(>1/10.000, <1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimentos tromboembólicos arteriais: (enfarte do miocárdio, enfarte cerebral, isquémia cerebral, oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral, trombose das artérias renais, isquémia periférica, trombose das artérias periféricas e isquémia intestinal) - Angina de peito
Pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimentos tromboembólicos venosos: (trombose venosa profunda, trombose no local de administração i.v., embolia pulmonar, tromboembolias do fígado, incluindo trombose da veia portal, trombose das veias renais, tromboflebite, tromboflebite superficial e isquémia intestinal)
Desconhecidas	<ul style="list-style-type: none"> - Trombo intracardíaco
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas.
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Pouco frequentes ((> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica e erupção eritematosa) - Prurido e urticária
Desconhecida	<ul style="list-style-type: none"> - Vermelhidão - Angioedema.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes ((> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da resposta terapêutica* - Pirexia
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Reacção no local de injeção, incluindo dor no local da injeção.
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento dos produtos de degradação da fibrina - Aumento da alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, desidrogenase lactato e protrombina.
Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reacções adversas notificadas somente após a comercialização (ou seja, não durante os ensaios clínicos) são apresentadas como tendo uma frequência desconhecida.	

* Foi comunicada falta de eficácia (diminuição da resposta terapêutica). É importante que o regime posológico de NovoSeven esteja de acordo com a posologia recomendada, tal como mencionado na secção 4.2.

Doentes com hemofilia adquirida

Os ensaios clínicos realizados em 61 doentes com hemofilia adquirida, com um total de 100 episódios tratados, demonstraram que certas reacções adversas medicamentosas foram comunicadas mais frequentemente (1% com base nos episódios tratados): Tromboembolias arteriais específicas (oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral), tromboembolias venosas específicas (embolia pulmonar e trombose venosa profunda), angina de peito, náuseas, pirexia, erupção cutânea eritematosa e investigação de níveis elevados de produtos de degradação da fibrina.

Formação de anticorpos inibidores

Na experiência pós-comercialização, não houve notificações de anticorpos contra NovoSeven ou FVII em doentes com hemofilia A ou B.

A formação de anticorpos contra NovoSeven e FVII é a única reacção adversa medicamentosa comunicada em ensaios clínicos em doentes com deficiência do factor VII (frequência: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). Em dois de cinco doentes em relação aos quais foi comunicada a formação de anticorpos contra NovoSeven e FVII, quer em ensaios clínicos quer na pós-comercialização, os anticorpos mostraram um efeito inibidor *in vitro*. Estavam presentes factores de risco que podem ter contribuído para o desenvolvimento de anticorpos, incluindo o tratamento prévio com plasma humano e/ou factor VII derivado do plasma, mutação grave do gene de FVII e sobredosagem de NovoSeven. Os doentes com deficiência de factor VII tratados com NovoSeven devem ser monitorizados para despiste de anticorpos contra o factor VII, (ver secção 4.4).

Tromboembolias

Quando NovoSeven é administrado aos doentes fora das indicações aprovadas, as tromboembolias arteriais são frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Numa meta análise de uma *pool* de dados de ensaios controlados com placebo, fora das indicações aprovadas e realizados em vários cenários clínicos, cada um dos quais tendo doentes com características distintas e, portanto, com diferentes perfis de risco subjacentes, foi demonstrado um maior risco de acontecimentos adversos tromboembólicos arteriais (ver quadro: Vasculopatias) (5,6% em doentes tratados com NovoSeven *versus* 3,0% nos doentes tratados com placebo).

A eficácia e segurança de NovoSeven não foram estabelecidas fora das indicações aprovadas e, portanto, NovoSeven não deve ser utilizado.

As tromboembolias podem conduzir a paragem cardíaca.

4.9 Sobredosagem

As toxicidades dose-limitativas de NovoSeven não foram investigadas em ensaios clínicos.

Foram notificados três casos de sobredosagem em doentes com hemofilia num período de 13 anos. A única complicação notificada, relacionada com uma sobredosagem, foi um aumento ligeiro, transitório da pressão arterial num doente com 16 anos de idade a receber 24 mg de rFVIIa em vez de 5,5 mg.

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem em doentes com hemofilia adquirida ou trombostenia de Glanzmann.

Em doentes com deficiência do factor VII, situação na qual a dose recomendada é de 15-30 µg/kg de rFVIIa, um caso de sobredosagem foi associado a um acontecimento trombótico (trombose occipital) num doente idoso (> 80 anos) tratado com uma dose 10-20 vezes superior à dose recomendada. Adicionalmente, o desenvolvimento de anticorpos contra NovoSeven e FVII esteve associado a sobredosagem num doente com deficiência do factor VII.

A pauta posológica não deve ser intencionalmente aumentada acima das doses recomendadas, devido à ausência de informação sobre o risco adicional que pode estar associado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Factores de coagulação do sangue, código ATC: B02BD08

NovoSeven contém factor VII de coagulação recombinante activado. O mecanismo de acção inclui a ligação do factor VIIa ao factor tecidular exposto. Este complexo activa o factor IX em factor IXa e o factor X em factor Xa, dando origem à conversão inicial de pequenas quantidades de protrombina em trombina. A trombina conduz à activação de plaquetas e dos factores V e VIII no local da lesão, e à formação do tampão hemostático por conversão do fibrinogénio em fibrina. Doses farmacológicas de NovoSeven activam directamente o factor X na superfície das plaquetas activadas, localizadas no local da lesão, independentemente do factor tecidular. Isto resulta na conversão da protrombina em grandes quantidades de trombina, independentemente do factor tecidular. Consequentemente, o efeito farmacodinâmico do factor VIIa dá origem a uma formação local acrescida de factor Xa, trombina e fibrina.

Não é possível excluir completamente um risco teórico de desenvolvimento da activação sistémica do sistema de coagulação em doentes que sofram de doenças subjacentes que predisponham para DIC.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Indivíduos saudáveis

Utilizando o teste de coagulação para o FVII, a farmacocinética do FVIIa recombinante foi investigada em 35 indivíduos Caucasianos e Japoneses saudáveis, num estudo de escalamento de dose. Os indivíduos foram agrupados de acordo com o género e etnia, tendo recebido 40, 80 e 160 µg de FVIIa recombinante por kg de peso corporal e/ou placebo (3 doses cada). Os perfis farmacocinéticos indicaram proporcionalidade da dose. A farmacocinética foi semelhante quer no género quer nos grupos étnicos. O volume médio de distribuição no equilíbrio situou-se entre 130 e 165 ml/kg, os valores médios de depuração situaram-se entre 33,3 e 37,2 ml/h×kg e a semi-vida média terminal situou-se entre as 3,9 e a 6,0 horas.

Hemofilia A e B com inibidores

Utilizando o teste para o FVIIa, as propriedades farmacocinéticas do FVIIa recombinante foram estudadas em 12 doentes pediátricos (2-12 anos de idade) e 5 adultos sem hemorragias. Foi estabelecida a proporcionalidade da dose nas crianças com as doses de 90 e 180 µg por kg de peso corporal, a qual está de acordo com o observado anteriormente com doses inferiores (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa). A depuração média foi aproximadamente 50% mais elevada nos

doentes pediátricos, em comparação com os adultos (78 versus 53 ml/h×kg), enquanto que a semi-vida média terminal foi de 2,3 horas em ambos os grupos. O volume médio de distribuição foi de 196 ml/kg nos doentes pediátricos versus 159 ml/kg nos adultos. A depuração parece estar associada à idade, pelo que nos doentes mais jovens a depuração pode encontrar-se aumentada em mais de 50%.

Deficiência de factor VII

A farmacocinética de doses únicas de FVIIa recombinante, 15 e 30 µg por kg de peso corporal, não exibiu diferenças significativas entre as duas doses usadas, no que respeita aos parâmetros independentes da dose: clearance corporal total (70,8-79,1 ml/h×kg), volume de distribuição no estado estacionário (280-290 ml/kg), tempo médio de permanência (3,75-3,80 h) e semi-vida (2,82-3,11 h). A recuperação plasmática média *in vivo* foi de aproximadamente 20%.

Trombastenia de Glanzmann

A farmacocinética de NovoSeven em doentes com trombastenia de Glanzmann não foi investigada, mas é esperado que seja semelhante à farmacocinética em doentes com hemofilia A e B.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Todos os resultados nos programas de segurança pré-clínica foram relacionados com o efeito farmacológico do FVIIa recombinante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Cloreto de sódio

Cálcio, cloreto di-hidratado

Glicilglicina

Polissorbato 80

Manitol

Sacarose

Metionina

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente

Histidina

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

NovoSeven não deve ser misturado com soluções de perfusão nem administrado gota a gota.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade para o produto embalado é de:

3 anos quando o medicamento é conservado a uma temperatura inferior a 25°C

Após a reconstituição, a estabilidade física e química demonstrada foi de 6 horas a 25°C e 24 horas a 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não devem exceder as 24 horas a 2°C - 8°C, a não ser que a reconstituição tenha sido feita em condições controladas e validadas de assepsia.

6.4 Precauções especiais de conservação

- Conservar o pó e o solvente a uma temperatura inferior a 25°C
- Conservar o pó e o solvente ao abrigo da luz
- Não congelar para evitar danificar o frasco para injectáveis com solvente
- Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A embalagem de NovoSeven contém frascos para injectáveis de vidro tipo I, fechados com rolha de borracha em clorobutil e uma cápsula de fecho de alumínio. Os frascos para injectáveis fechados estão equipados com uma cápsula *snap-off* em polipropileno.

Cada embalagem de NovoSeven contém

- 1 frasco para injectáveis (2 ml) com pó branco para solução injectável
- 1 frasco para injectáveis (2 ml) com solvente para reconstituição

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Usar sempre uma técnica asséptica.

Reconstituição

- Os frascos para injectáveis para o pó e solvente de NovoSeven devem estar à temperatura ambiente no momento da reconstituição. Retirar as cápsulas plásticas de ambos os frascos para injectáveis. Se as cápsulas estiverem soltas ou não existirem, não utilizar os frascos para injectáveis. Limpar as rolhas de borracha dos frascos com compressas com álcool e deixar secar antes de usar. Utilizar uma seringa descartável de tamanho apropriado e um adaptador para os frascos para injectáveis, agulha de transferência (20 – 26G) ou outro dispositivo adequado.
- Colocar o adaptador para os frascos no frasco para injectáveis com o solvente. Se for utilizada uma agulha de transferência, esta deverá ser firmemente enroscada à seringa.
- Puxar o êmbolo para introduzir um volume de ar equivalente à quantidade de solvente no frasco com o solvente (ml é equivalente a cc na seringa).
- Enroscar bem a seringa no adaptador para os frascos para injectáveis colocado no frasco para injectáveis com o solvente. Se for utilizada uma agulha de transferência, inserir a agulha na rolha de borracha do frasco com o solvente. Injectar ar no frasco para injectáveis pressionando o êmbolo até sentir uma clara resistência.
- Segurar a seringa com o frasco de solvente invertido. Se for utilizada uma agulha de transferência, certifique-se de que a extremidade da mesma está no solvente. Puxar o êmbolo para introduzir o solvente na seringa.

- Retirar o frasco do solvente vazio. Se for utilizado um adaptador para os frascos para injectáveis, inclinar a seringa para o retirar do frasco.
- Acoplar a seringa com o adaptador para os frascos ou com a agulha de transferência ao frasco para injectáveis com o pó. Se for utilizada uma agulha de transferência, a mesma deverá ser inserida no centro da rolha de borracha.
Manter a seringa ligeiramente inclinada, com o frasco para baixo. Pressionar lentamente o êmbolo para injectar o solvente no frasco do pó. O fluxo de solvente não deve ser apontado directamente para o pó de NovoSeven, para evitar que se forme espuma.
- Rodar lentamente o frasco até todo o pó estar dissolvido. Não agitar o frasco, dado que a agitação provocará espuma.

A solução reconstituída de NovoSeven é incolor e deverá ser observada quanto a partículas em suspensão e descoloração, antes da administração.

Não guarde NovoSeven reconstituído em seringas plásticas.

Recomenda-se que NovoSeven seja utilizado imediatamente após a reconstituição.

Administração

- Certifique-se de que o êmbolo é completamente pressionado antes de inverter a seringa (o êmbolo pode ter sido empurrado pela pressão dentro da seringa). Se for utilizada uma agulha de transferência, a extremidade da mesma deverá estar na solução. Segurar a seringa com o frasco invertido e puxar o êmbolo para introduzir toda a solução na seringa.
- Se for utilizado um adaptador para frascos para injectáveis, desenroscar o adaptador com o frasco vazio. Se for utilizada uma agulha de transferência, retirar a agulha do frasco, colocar a protecção da agulha e retirá-la da seringa.
- NovoSeven encontra-se agora pronto para ser administrado. Seleccionar um local adequado e injectar NovoSeven lentamente numa veia durante um período de 2-5 minutos sem retirar a agulha do local de injeção.

Eliminar de forma segura a seringa, os frascos para injectáveis e qualquer produto não utilizado. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo U.E.: EU/1/96/006/005
Código Nacional: 5121827

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de Fevereiro de 1996

Data da última renovação: 23 de Fevereiro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2012

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

NOVOSEVEN 5 mg

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoSeven 5 mg (250 KUI) pó e solvente para solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven apresenta-se como pó e solvente para solução injectável contendo 5 mg de eptacog alfa (activado) por frasco para injectáveis (correspondente a 250 KUI/frasco para injectáveis).

1 KUI corresponde a 1.000 UI (Unidades Internacionais).

eptacog alfa (activado) é o factor VIIa recombinante de coagulação (rFVIIa) com uma massa molecular de aproximadamente 50 000 Dalton, produzido a partir de células renais de cria de hamster (células BHK) por tecnologia do ADN recombinante.

Após reconstituição, o produto contém 1 mg/ml de eptacog alfa (activado) e 10 mg/ml de sacarose, quando reconstituído com solvente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável.

Pó branco liofilizado. Solvente: solução límpida e incolor. A solução reconstituída tem aproximadamente um pH 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NovoSeven é indicado no tratamento de episódios hemorrágicos e na prevenção de hemorragias em cirurgia ou em procedimentos invasivos, nos seguintes grupos de doentes:

- em doentes com hemofilia hereditária com inibidores aos factores de coagulação VIII ou IX > 5 Unidades Bethesda (UB)
- em doentes com hemofilia hereditária nos quais é esperada uma elevada resposta anamnésica ao factor VIII ou factor IX
- em doentes com hemofilia adquirida
- em doentes com deficiência congénita de FVII
- em doentes com trombastenia de Glanzmann com anticorpos contra GP IIb-IIIa e/ou HLA, e com historial de reacção refractária, passada ou presente, a transfusões plaquetárias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos.

Posologia

Hemofilia A ou B com inibidores ou em que seja de prever uma elevada resposta anamnésica

Dose

NovoSeven deve ser administrado o mais rapidamente possível após o início de um episódio hemorrágico. A dose inicial recomendada, administrada por injeção intravenosa em bólus, é de 90 µg por kg de peso corporal.

Após a dose inicial de NovoSeven, podem ser necessárias injeções adicionais. A duração do tratamento e o intervalo entre injeções variam com a gravidade da hemorragia, procedimento invasivo ou cirurgia realizada.

Posologia nas crianças

De acordo com a experiência clínica actual, não se justifica uma diferenciação geral da posologia entre crianças e adultos, embora as crianças tenham uma depuração mais rápida que os adultos. Assim, podem ser necessárias doses de rFVIIa mais elevadas nos doentes pediátricos, de forma a atingirem concentrações plasmáticas semelhantes às dos adultos (ver secção 5.2).

Intervalo entre doses

Inicialmente 2-3 horas para obter hemostase.

Se for necessário a continuação da terapêutica, o intervalo entre doses, após obtenção de uma hemostase eficaz, pode ser aumentado sucessivamente para períodos de 4, 6, 8 ou 12 horas durante o período de tratamento que se considere ser necessário.

Episódios hemorrágicos ligeiros a moderados (incluindo terapêutica no domicílio)

Foi demonstrado que a intervenção rápida no tratamento de hemorragias articulares, musculares e mucocutâneas ligeiras a moderadas é eficaz. Podem ser recomendados dois regimes posológicos:

- 1) Duas a três injeções de 90 µg por kg de peso corporal, administradas em intervalos de três horas
Caso seja necessário continuar o tratamento, pode ser administrada uma dose adicional de 90 µg por kg de peso corporal.
- 2) Uma injeção única de 270 µg por kg de peso corporal

A duração da terapêutica no domicílio não deve exceder 24 horas.

Não existe experiência clínica com a administração de uma dose única de 270 µg por kg de peso corporal em doentes idosos.

Episódios hemorrágicos graves

É recomendada uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal, podendo esta ser administrada a caminho do hospital em que o doente é normalmente assistido. A dose seguinte varia de acordo com o tipo e gravidade da hemorragia. A frequência das doses deve inicialmente ser de 2 em 2 horas até se observar uma melhoria clínica. Se estiver indicada a continuação da terapia, o intervalo entre doses pode ser aumentado para 3 horas durante 1-2 dias. Posteriormente, o intervalo entre doses pode ser aumentado para 4, 6, 8 ou 12 horas durante o período de tratamento que se considere ser necessário. Um episódio hemorrágico grave pode ser tratado durante 2-3 semanas, podendo o tratamento ser prolongado para além deste período de tempo, se clinicamente aconselhado.

Procedimento invasivo/cirurgia

Uma dose inicial de 90 µg por kg de peso corporal deve ser administrada imediatamente antes da intervenção. A dose deve ser repetida após 2 horas e, posteriormente, em intervalos de 2-3 horas nas primeiras 24-48 horas, dependendo da intervenção realizada e do estado clínico do doente. Numa grande cirurgia, a dose deve ser continuada em intervalos de 2-4 horas durante 6-7 dias. O intervalo entre doses pode então ser aumentado para 6-8 horas durante

mais 2 semanas de tratamento. Os doentes submetidos a grandes cirurgias podem ser tratados durante 2-3 semanas, até se terem restabelecido.

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, que deverá ser administrada por bolus intravenoso, é de 90 µg por kg de peso corporal. Após a dose inicial de NovoSeven, podem ser administradas mais injeções, caso seja necessário. A duração do tratamento e o intervalo entre injeções dependerá da gravidade da hemorragia, dos procedimentos invasivos ou da cirurgia que estiver a ser efectuada.

O intervalo de dose inicial deverá ser de 2-3 horas. Após a hemostase ter sido conseguida, o intervalo de dose pode ser sucessivamente aumentado para cada 4, 6, 8 ou 12 horas, durante o período de tempo que o tratamento for considerado necessário.

Deficiência de factor VII

Dose, intervalo de dose e intervalo entre doses

O intervalo de dose recomendado para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos é de 15-30 µg por kg de peso corporal a cada 4-6 horas, até se atingir a hemostase. A dose e frequência das injeções devem ser adaptadas a cada indivíduo.

Trombastenia de Glanzmann

Dose, intervalo de dose e intervalo entre doses

A dose recomendada para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos é de 90 µg (80-120 µg) por kg de peso corporal, a intervalos máximos de duas horas (1,5 - 2,5 horas). Devem ser administradas pelo menos três doses para garantir uma hemostase eficaz. A via de administração recomendada é a injeção em bólus, uma vez que a administração em perfusão contínua pode não ser eficaz.

Para os doentes que não têm reacções refractárias, as plaquetas são o tratamento de eleição para a trombastenia de Glanzmann.

Modo de Administração

Reconstituir a solução como descrito na secção 6.6 e injectar sob a forma de bólus por via intravenosa, durante 2-5 minutos.

Monitorização do tratamento – testes laboratoriais

Não existe necessidade de monitorização da terapêutica com NovoSeven. A gravidade da hemorragia e a resposta clínica à administração de NovoSeven devem guiar as necessidades posológicas.

Foi demonstrado que após a administração de FVIIa recombinante, os tempos de protrombina (PT) e de tromboplastina parcial activada (aPTT) diminuem; contudo, não foi demonstrada qualquer correlação entre PT e aPTT e a eficácia clínica de FVIIa recombinante.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes ou a proteínas de rato, de hamster ou bovinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em condições patológicas, nas quais o factor tecidual seja maior que o que se considera normal, pode haver um risco potencial de desenvolvimento de eventos trombóticos ou a indução de coagulação intravascular disseminada (DIC), associados ao tratamento com NovoSeven.

Estas situações podem incluir doentes com arteriosclerose avançada, ferimentos por esmagamento, septicemia ou DIC. Devido ao risco de complicações tromboembólicas, recomenda-se precaução aquando da administração de NovoSeven a doentes com histórico de doença coronária, a doentes com doença hepática, a doentes no pós-operatório, a recém-nascidos ou a doentes com risco de fenómenos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o potencial benefício do tratamento com NovoSeven deverá ser avaliado face ao risco destas complicações.

Uma vez que NovoSeven, factor VIIa recombinante de coagulação, pode conter pequenas quantidades de IgG de rato, IgG bovina e outras proteínas de cultura residuais (proteínas séricas de hamster e bovinas), existe a possibilidade remota dos doentes tratados com este produto poderem desenvolver hipersensibilidade a estas proteínas. Nestes casos, deverá ser considerado o tratamento com anti-histamínicos por via intravenosa.

Se ocorrerem reacções de tipo alérgico ou anafiláctico, a administração deve ser imediatamente descontinuada. Em caso de choque, deve ser implementado o tratamento padrão para o choque. Os doentes devem ser informados sobre os sinais iniciais de reacções de hipersensibilidade. Se estes sintomas ocorrerem, o doente deve ser aconselhado a descontinuar imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o médico.

Em casos de hemorragia grave o produto deve ser administrado de preferência em hospitais especializados no tratamento de doentes hemofílicos com inibidores para os factores de coagulação VIII ou IX, ou, caso seja impossível, em estreita colaboração com um médico especialista no tratamento de hemofilia.

Caso a hemorragia não seja controlada, é imprescindível o recurso a cuidados hospitalares. Todas as utilizações de NovoSeven deverão ser notificadas imediatamente pelos doentes/famíliares ao médico/hospital que supervisiona o doente.

Os doentes com deficiência de factor VII devem ser monitorizados no que respeita ao tempo de protrombina e acção coagulante do factor VII, antes e depois da administração de NovoSeven. Caso a acção do factor VIIa não consiga atingir o nível esperado ou não seja possível controlar a hemorragia após o tratamento com as doses recomendadas, poderá suspeitar-se de formação de anticorpos, pelo que devem ser feitas análises para despiste desta situação. Desconhece-se o risco de trombose nos doentes com deficiência de factor VII tratados com NovoSeven.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose ou deficiência de sacarose isomaltose, não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Desconhece-se o risco de uma potencial interacção entre NovoSeven e os concentrados de factores de coagulação. Deve evitar-se o uso simultâneo de concentrados de complexos protrombóticos, activados ou não.

Os anti-fibrinolíticos reduzem a perda de sangue associada a cirurgia nos doentes hemofílicos, especialmente em cirurgias ortopédicas e em regiões com marcada actividade fibrinolítica, como é o caso da cavidade oral. A experiência de tratamentos com administração concomitante de anti-fibrinolíticos e FVIIa recombinante é ainda limitada.

4.6 Gravidez e aleitamento

Pregnancy

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de NovoSeven durante a gravidez. Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas, dentro das indicações aprovadas, não revelam quaisquer efeitos adversos de rFVIIa sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até à data, não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, directos ou indirectos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Aleitamento

Desconhece-se se o rFVIIa é excretado no leite humano. A excreção de rFVIIa no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com NovoSeven deve ser tomada com base no benefício da amamentação para a criança e no benefício da terapia com NovoSeven para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências das reacções adversas graves e não graves encontram-se descritas por classes de sistemas de órgãos no quadro seguinte.

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulação disseminada intravascular e resultados laboratoriais relacionados, incluindo níveis elevados de dímero D e níveis reduzidos de AT (ver Secção 4.4) – Coagulopatia.
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Hipersensibilidade, (ver secções 4.3 e 4.4)
Desconhecida	– Reacção anafiláctica.
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	– Dor de cabeça.

<i>Vasculopatias</i>	
Raras(>1/10.000, <1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimentos tromboembólicos arteriais: (enfarte do miocárdio, enfarte cerebral, isquémia cerebral, oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral, trombose das artérias renais, isquémia periférica, trombose das artérias periféricas e isquémia intestinal) - Angina de peito
Pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimentos tromboembólicos venosos: (trombose venosa profunda, trombose no local de administração i.v., embolia pulmonar, tromboembolias do fígado, incluindo trombose da veia portal, trombose das veias renais, tromboflebite, tromboflebite superficial e isquémia intestinal)
Desconhecidas	<ul style="list-style-type: none"> - Trombo intracardiaco
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas.
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Pouco frequentes ((> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica e erupção eritematosa) - Prurido e urticária
Desconhecida	<ul style="list-style-type: none"> - Vermelhidão - Angioedema.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes ((> 1/1.000, < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da resposta terapêutica* - Pirexia
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Reacção no local de injeção, incluindo dor no local da injeção.
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento dos produtos de degradação da fibrina - Aumento da alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, desidrogenase lactato e protrombina.
Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reacções adversas notificadas somente após a comercialização (ou seja, não durante os ensaios clínicos) são apresentadas como tendo uma frequência desconhecida.	

* Foi comunicada falta de eficácia (diminuição da resposta terapêutica). É importante que o regime posológico de NovoSeven esteja de acordo com a posologia recomendada, tal como mencionado na secção 4.2.

Doentes com hemofilia adquirida

Os ensaios clínicos realizados em 61 doentes com hemofilia adquirida, com um total de 100 episódios tratados, demonstraram que certas reacções adversas medicamentosas foram comunicadas mais frequentemente (1% com base nos episódios tratados): Tromboembolias arteriais específicas (oclusão da artéria cerebral, acidente vascular cerebral), tromboembolias venosas específicas (embolia pulmonar e trombose venosa profunda), angina de peito, náuseas, pirexia, erupção cutânea eritematosa e investigação de níveis elevados de produtos de degradação da fibrina.

Formação de anticorpos inibidores

Na pós-comercialização, não houve notificações de anticorpos contra NovoSeven ou FVII em doentes com hemofilia A ou B.

A formação de anticorpos contra NovoSeven e FVII é a única reacção adversa medicamentosa comunicada em ensaios clínicos em doentes com deficiência do factor VII (frequência: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). Em dois de cinco doentes em relação aos quais foi comunicada a formação de anticorpos contra NovoSeven e FVII, quer em ensaios clínicos quer na pós-comercialização, os anticorpos mostraram um efeito inibidor *in vitro*. Estavam presentes factores de risco que podem ter contribuído para o desenvolvimento de anticorpos, incluindo o tratamento prévio com plasma humano e/ou factor VII derivado do plasma, mutação grave do gene de FVII e sobredosagem de NovoSeven. Os doentes com deficiência de factor VII tratados com NovoSeven devem ser monitorizados para despiste de anticorpos contra o factor VII, (ver secção 4.4).

Tromboembolias

Quando NovoSeven é administrado aos doentes fora das indicações aprovadas, as tromboembolias arteriais são frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Numa meta análise de uma *pool* de dados de ensaios controlados com placebo, fora das indicações aprovadas e realizados em vários cenários clínicos, cada um dos quais tendo doentes com características distintas e, portanto, com diferentes perfis de risco subjacentes, foi demonstrado um maior risco de acontecimentos adversos tromboembólicos arteriais (ver quadro: Vasculopatias) (5,6% em doentes tratados com NovoSeven *versus* 3,0% nos doentes tratados com placebo).

A eficácia e segurança de NovoSeven não foram estabelecidas fora das indicações aprovadas e, portanto, NovoSeven não deve ser utilizado.

As tromboembolias podem conduzir a paragem cardíaca.

4.9 Sobredosagem

As toxicidades dose-limitativas de NovoSeven não foram investigadas em ensaios clínicos.

Foram notificados três casos de sobredosagem em doentes com hemofilia num período de 13 anos. A única complicação notificada, relacionada com uma sobredosagem, foi um aumento ligeiro, transitório da pressão arterial num doente com 16 anos de idade a receber 24 mg de rFVIIa em vez de 5,5 mg.

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem em doentes com hemofilia adquirida ou trombostenia de Glanzmann.

Em doentes com deficiência do factor VII, situação na qual a dose recomendada é de 15-30 µg/kg de rFVIIa, um caso de sobredosagem foi associado a um acontecimento trombótico (trombose occipital) num doente idoso (> 80 anos) tratado com uma dose 10-20 vezes superior à dose recomendada. Adicionalmente, o desenvolvimento de anticorpos contra NovoSeven e FVII esteve associado a sobredosagem num doente com deficiência do factor VII.

A pauta posológica não deve ser intencionalmente aumentada acima das doses recomendadas, devido à ausência de informação sobre o risco adicional que pode estar associado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Factores de coagulação do sangue, código ATC: B02BD08

NovoSeven contém factor VII de coagulação recombinante activado. O mecanismo de acção inclui a ligação do factor VIIa ao factor tecidular exposto. Este complexo activa o factor IX em factor IXa e o factor X em factor Xa, dando origem à conversão inicial de pequenas quantidades de protrombina em trombina. A trombina conduz à activação de plaquetas e dos factores V e VIII no local da lesão, e à formação do tampão hemostático por conversão do fibrinogénio em fibrina. Doses farmacológicas de NovoSeven activam directamente o factor X na superfície das plaquetas activadas, localizadas no local da lesão, independentemente do factor tecidular. Isto resulta na conversão da protrombina em grandes quantidades de trombina, independentemente do factor tecidular. Consequentemente, o efeito farmacodinâmico do factor VIIa dá origem a uma formação local acrescida de factor Xa, trombina e fibrina.

Não é possível excluir completamente um risco teórico de desenvolvimento da activação sistémica do sistema de coagulação em doentes que sofram de doenças subjacentes que predisponham para DIC.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Indivíduos saudáveis

Utilizando o teste de coagulação para o FVII, a farmacocinética do FVIIa recombinante foi investigada em 35 indivíduos Caucasianos e Japoneses saudáveis, num estudo de escalamento de dose. Os indivíduos foram agrupados de acordo com o género e etnia, tendo recebido 40, 80 e 160 µg de FVIIa recombinante por kg de peso corporal e/ou placebo (3 doses cada). Os perfis farmacocinéticos indicaram proporcionalidade da dose. A farmacocinética foi semelhante quer no género quer nos grupos étnicos. O volume médio de distribuição no equilíbrio situou-se entre 130 e 165 ml/kg, os valores médios de depuração situaram-se entre 33,3 e 37,2 ml/h×kg e a semi-vida média terminal situou-se entre as 3,9 e a 6,0 horas.

Hemofilia A e B com inibidores

Utilizando o teste para o FVIIa, as propriedades farmacocinéticas do FVIIa recombinante foram estudadas em 12 doentes pediátricos (2-12 anos de idade) e 5 adultos sem hemorragias. Foi estabelecida a proporcionalidade da dose nas crianças com as doses de 90 e 180 µg por kg de peso corporal, a qual está de acordo com o observado anteriormente com doses inferiores (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa). A depuração média foi aproximadamente 50% mais elevada nos

doentes pediátricos, em comparação com os adultos (78 versus 53 ml/h×kg), enquanto que a semi-vida média terminal foi de 2,3 horas em ambos os grupos. O volume médio de distribuição foi de 196 ml/kg nos doentes pediátricos versus 159 ml/kg nos adultos. A depuração parece estar associada à idade, pelo que nos doentes mais jovens a depuração pode encontrar-se aumentada em mais de 50%.

Deficiência de factor VII

A farmacocinética de doses únicas de FVIIa recombinante, 15 e 30 µg por kg de peso corporal, não exibiu diferenças significativas entre as duas doses usadas, no que respeita aos parâmetros independentes da dose: clearance corporal total (70,8-79,1 ml/h×kg), volume de distribuição no estado estacionário (280-290 ml/kg), tempo médio de permanência (3,75-3,80 h) e semi-vida (2,82-3,11 h). A recuperação plasmática média *in vivo* foi de aproximadamente 20%.

Trombastenia de Glanzmann

A farmacocinética de NovoSeven em doentes com trombastenia de Glanzmann não foi investigada, mas é esperado que seja semelhante à farmacocinética em doentes com hemofilia A e B.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Todos os resultados nos programas de segurança pré-clínica foram relacionados com o efeito farmacológico do FVIIa recombinante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Cloreto de sódio
Cálcio, cloreto di-hidratado
Glicilglicina
Polissorbato 80
Manitol
Sacarose
Metionina
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente

Histidina
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

NovoSeven não deve ser misturado com soluções de perfusão nem administrado gota a gota.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade para o produto embalado é de:

3 anos quando o medicamento é conservado a uma temperatura inferior a 25°C

Após a reconstituição, a estabilidade física e química demonstrada foi de 6 horas a 25°C e 24 horas a 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não devem exceder as 24 horas a 2°C - 8°C, a não ser que a reconstituição tenha sido feita em condições controladas e validadas de assepsia.

6.4 Precauções especiais de conservação

- Conservar o pó e o solvente a uma temperatura inferior a 25°C
- Conservar o pó e o solvente ao abrigo da luz
- Não congelar para evitar danificar o frasco para injectáveis com solvente
- Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A embalagem de NovoSeven contém frascos para injectáveis de vidro tipo I, fechados com rolha de borracha em clorobutil e uma cápsula de fecho de alumínio. Os frascos para injectáveis fechados estão equipados com uma cápsula *snap-off* em polipropileno.

Cada embalagem de NovoSeven contém

- 1 frasco para injectáveis (12 ml) com pó branco para solução injectável
- 1 frasco para injectáveis (12 ml) com solvente para reconstituição

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Usar sempre uma técnica asséptica.

Reconstituição

- Os frascos para injectáveis para o pó e solvente de NovoSeven devem estar à temperatura ambiente no momento da reconstituição. Retirar as cápsulas plásticas de ambos os frascos para injectáveis. Se as cápsulas estiverem soltas ou não existirem, não utilizar os frascos para injectáveis. Limpar as rolhas de borracha dos frascos com compressas com álcool e deixar secar antes de usar. Utilizar uma seringa descartável de tamanho apropriado e um adaptador para os frascos para injectáveis, agulha de transferência (20 – 26G) ou outro dispositivo adequado.
- Colocar o adaptador para os frascos no frasco para injectáveis com o solvente. Se for utilizada uma agulha de transferência, esta deverá ser firmemente enroscada à seringa.
- Puxar o êmbolo para introduzir um volume de ar equivalente à quantidade de solvente no frasco com o solvente (ml é equivalente a cc na seringa).
- Enroscar bem a seringa no adaptador para os frascos para injectáveis colocado no frasco para injectáveis com o solvente. Se for utilizada uma agulha de transferência, inserir a agulha na rolha de borracha do frasco com o solvente. Injectar ar no frasco para injectáveis pressionando o êmbolo até sentir uma clara resistência.
- Segurar a seringa com o frasco de solvente invertido. Se for utilizada uma agulha de transferência, certifique-se de que a extremidade da mesma está no solvente. Puxar o êmbolo para introduzir o solvente na seringa.

- Retirar o frasco de solvente vazio. Se for utilizado um adaptador para os frascos para injectáveis, inclinar a seringa para o retirar do frasco.
- Acoplar a seringa com o adaptador para os frascos ou com a agulha de transferência ao frasco para injectáveis com o pó. Se for utilizada uma agulha de transferência, a mesma deverá ser inserida no centro da rolha de borracha. Manter a seringa ligeiramente inclinada, com o frasco para baixo. Pressionar lentamente o êmbolo para injectar o solvente no frasco do pó. O fluxo de solvente não deve ser apontado directamente para o pó de NovoSeven, para evitar que se forme espuma.
- Rodar lentamente o frasco até todo o pó estar dissolvido. Não agitar o frasco, dado que a agitação provocará espuma.

A solução reconstituída de NovoSeven é incolor e deverá ser observada quanto a partículas em suspensão e descoloração, antes da administração.

Não guarde NovoSeven reconstituído em seringas plásticas.

Recomenda-se que NovoSeven seja utilizado imediatamente após a reconstituição.

Administração

- Certifique-se de que o êmbolo é completamente pressionado antes de inverter a seringa (o êmbolo pode ter sido empurrado pela pressão dentro da seringa). Se for utilizada uma agulha de transferência, a extremidade da mesma deverá estar na solução. Segurar a seringa com o frasco invertido e puxar o êmbolo para introduzir toda a solução na seringa.
- Se for utilizado um adaptador para frascos para injectáveis, desenroscar o adaptador com o frasco vazio. Se for utilizada uma agulha de transferência, retirar a agulha do frasco, colocar a protecção da agulha e retirá-la da seringa.
- NovoSeven encontra-se agora pronto para ser administrado. Seleccionar um local adequado e injectar NovoSeven lentamente numa veia durante um período de 2-5 minutos sem retirar a agulha do local de injeção.

Eliminar de forma segura a seringa, o adaptador, os frascos para injectáveis e qualquer produto não utilizado. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo U.E.: EU/1/96/006/006
Código Nacional: 5121835

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de Fevereiro de 1996

Data da última renovação: 23 de Fevereiro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2012

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>