

Consultați. Confirmați. **CONTROLAȚI** cu NovoSeven®¹

Un tratament de primă linie pentru oprirea
sângerării în hemofilia dobândită (HD)*^{2,3}



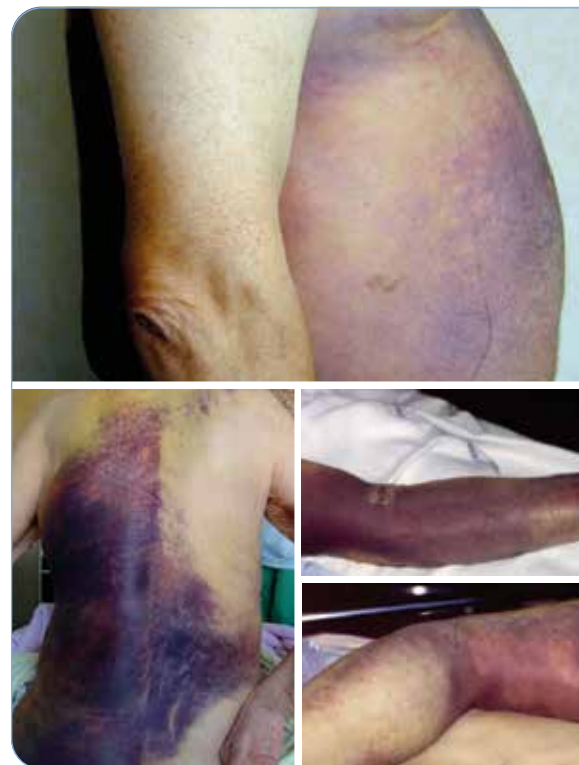
Marius, 78 de ani, s-a prezentat la medic cu echimoze severe și extinse și scaune cu sânge. Marius nu avea antecedente de sângerări.

Modelul este utilizat doar în scop ilustrativ.

*Se recomandă și alte tratamente hemostatice de primă linie

Hemofilia dobândită (HD) poate duce la sângerări cu potențial fatal^{2,5}

HD apare atunci când sistemul imunitar dezvoltă inhibitori pentru factorii de coagulare ai organismului, cel mai frecvent FVIII²



80%

dintre pacienți
se prezintă cu sângerări
subcutanate extinse³

- Se întâlnesc frecvent și alte sângerări, la nivelul țesuturilor moi și al mucoaselor³

Sângerările subcutanate
extinse necesită **investigații de
laborator urgente**^{2,3,6}

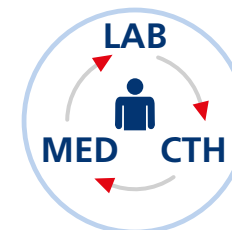
Un tratament hemostatic eficient poate salva vieți^{5,7}

	Green, 1981 ⁸	EACH2, 2012 ⁵	SACHA, 2013 ⁹	Kruse Jarres, 2015 ¹⁰	HTRS, 2016 ¹¹	ACQUI-7, 2016 ¹²	Jayakar, 2018 ¹³
Pacienți, n	215	219	82	28	68	27	40
Mortalitate din cauza sângerării	22%	3.3%	3.5%	10.7%	0%	3.7%	0%

Obiectivul primar de tratament în HD este **OPRIREA SÂNGERĂRII***

NovoSeven® este un tratament de primă elecție în HD datorită următoarelor:^{†2,3}

- Control rapid al sângerării, cu o eficacitate înaltă constantă^{5,12,14-19}
- Profil de siguranță stabilit^{1,4,5,20-22}
- Reconstituire și administrare simple și rapide ‡ și depozitare facilă¹



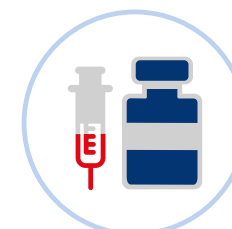
CONSULTAȚI:

laboratorul și centrul de tratament pentru
hemofilie (CTH)^{2,3,6}



CONFIRMAȚI:

nu lăsați niciodată fără explicații un aPTT
prelungit^{3,6}



CONTROLAȚI:
cu NovoSeven®¹

NovoSeven®
Recombinant Factor VIIa

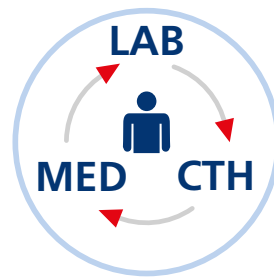
*Ghidurile publicate recomandă, de asemenea, eradicarea inhibitorului cu terapie imunosupresoare.

†Se recomandă și alte tratamente hemostatice de primă linie.

‡Comparativ cu NovoSeven® reconstituire flacon-în-flacon cu timp de infuzie de 2-5 minute.

CONSULTAȚI:

Se impun investigații de laborator de urgență când apar sângerări sau hematoame fără explicație, pentru stabilirea unui diagnostic^{2,3,6}



Întârzierile în diagnosticare expun pacienții cu HD riscului de sângerări cu potențial fatal²³

- 33.5% dintre pacienți au manifestat sângerări timp de peste 1 săptămână înainte de diagnosticare în EACH2²⁴

HD poate fi dificil de diagnosticat deoarece pacienții nu au un istoric de sângerări anormale. Luați în considerare HD la pacienții cu:^{2,3}

- Debut recent al unor sângerări anormale
- Prelungire izolată a timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT)
- Timp de protrombină normal (PT)

Tipuri de pacienți cu HD (afectează femeile și bărbații în mod egal):



Dacă suspectați o tulburare de sângerare rară,

CONSULTAȚI cel mai apropiat CTH cât mai curând posibil^{2,3,6}

CONFIRMAȚI:

Trei teste confirmă un diagnostic de HD:^{2,3,28-30}



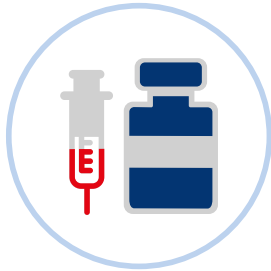
		Rezultat anormal	Valori normale ²⁹⁻³¹
1	Test aPTT ↓ Test mixare aPTT (2 ore incubare la 37°C) Se ia în considerare un anticoagulant farmacologic Se ia în considerare un anticoagulant de tip lupic	aPTT prelungit izolat >40 secunde	25–40 secunde
2	Activitate FVIII:C ↓	Niveluri FVIII scăzute	50–200%
3	Test Bethesda	Prezență inhibitori FVIII	<0.7 BU

Adaptat din: Tiede A et al. Semin Thromb Hemost 2014.³²

Stabiliți întotdeauna cauza unui aPTT prelungit (>40 secunde), indiferent de prezentarea clinică^{3,6}

CONTROLAȚI:

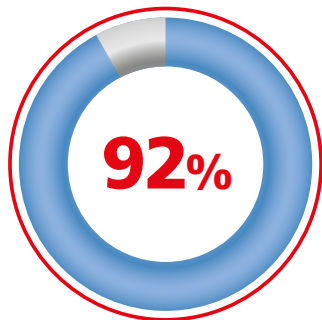
Opriți sângerarea cu NovoSeven®¹



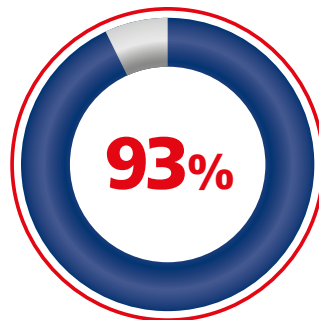
- Peste 30 de ani de experiență clinică^{1,4}
- Peste 1.000 de sângeri tratate la 671 de pacienți²⁰
- Eficacitate înaltă constantă, dovedită în 6 registre și studii majore^{5,12,16–19}



COMPASSIONATE USE PROGRAMME IN AH¹⁷
Studiu multi-centru
1990–1995



JAPANESE PASS¹⁶
Studiu de supraveghere post-comercializare într-un singur centru
2000–2010



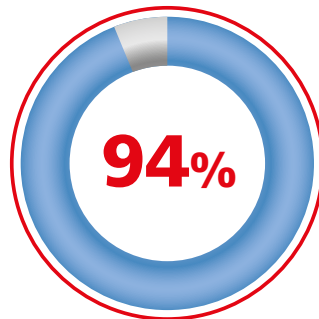
EACH2⁵
Registrul european privind hemofilia dobândită
2003–2008



ACQUI-7¹²
Studiu multi-centru observațional prospectiv
2010–2013



COMPASSIONATE USE HRS/HTRS, LITERATURE¹⁸
Analiză retrospectivă a unei baze de date longitudinale
1988–2005



AHS¹⁹
Sistem de supraveghere simplu pentru raportarea cazurilor scutite de IRB pentru completarea registrului HTRS
2008–2011

Cheie Răspuns complet sau parțial Sângeri oprite

Oprirea sângerărilor într-un interval mediu de 36 de ore cu NovoSeven®⁵

EACH2 Dozarea terapiei hemostatice de primă linie pentru toate primele episoade de sângerare (mediană [interval intercuartilic])⁵

	n	Nivel FVIII inițial, IU/dL	Titru inhibitor inițial, BU/mL	Doză inițială, µg/kg or U/kg	Interval inițial de dozare, ore	Doze totale per pacient, n	Doză totală per pacient
NovoSeven [®] Recombinant Factor VIIa	174	2.0 (0.0–32.0)	15.5 (1.0–2,765)	90 µg/kg (84.71–102.86)	3 (2–6)	12 (3–35)	84 mg (24–216 mg)
pd-aPCC*	63	1.0 (0.0–40.0)	18.0 (0.1–700)	66.67 U/kg (52.63–82.19)	12 (12–12)	8 (3–15)	30 000 U (12,000–56,000 U)

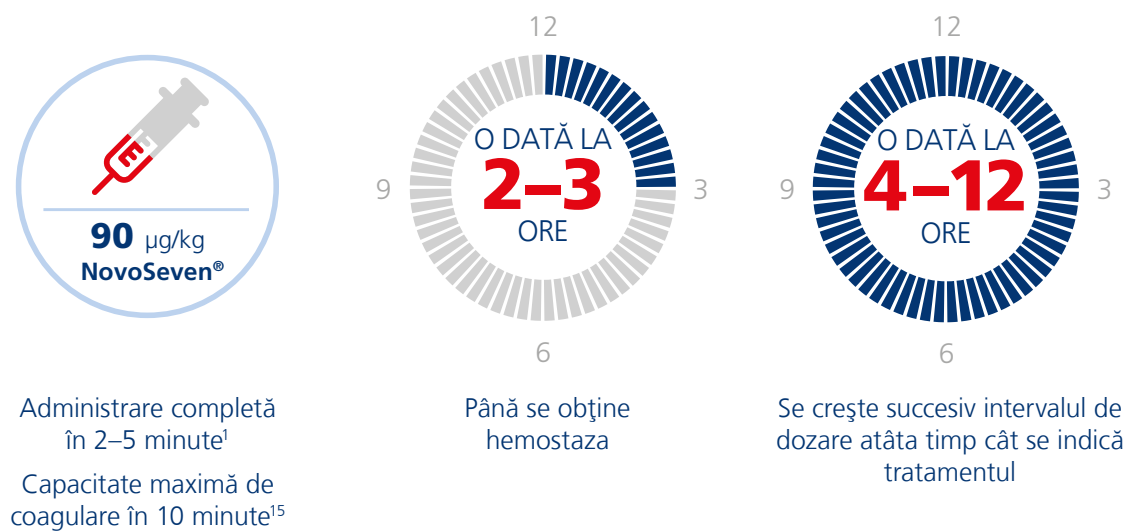
*Timp median până la oprirea sângerării, pe baza intervalului de dozare inițial (3 ore)

x doze totale per pacient (12 doze)

*pd-aPCC= concentrat de complex protrombinic activat, derivat plasmatic

NovoSeven® este ușor de folosit, convenabil și portabil, permițând reconstituirea în mai puțini pași*^{1,33}

Grafic de dozare NovoSeven®¹

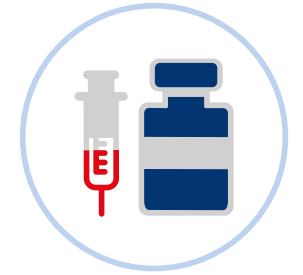


Frecvența dozei de NovoSeven® poate fi ajustată în funcție de severitatea tulburării de sângerare și răspunsul clinic¹

- Nu este necesară monitorizarea în timp real¹
- Permite utilizarea serviciilor de laborator standard

*Comparativ cu reconstituirea NovoSeven® flacon-în-flacon.
¹În cadrul spitalului.
[‡]Pe baza dozei inițiale pentru un pacient de 56 kg cu sângerare acută.

Seringa preumplută, volumul redus și reconstituirea rapidă facilitează dozarea NovoSeven®*^{1,1,34,35}



Administrare rapidă și convenabilă:^{1,33}

- Seringa preumplută este ușor de utilizat și permite reconstituirea rapidă*^{1,33}
- Volumul redus facilitează infuzia rapidă (2–5 min)¹

Elena, 72 de ani, s-a prezentat cu o tumefacție dureroasă la un picior și hematom extins. Elena nu avea antecedente de sângerări neexplicate. Modelul este utilizat doar în scop ilustrativ.



Profil de siguranță favorabil, stabilit
de-a lungul a 30 de ani^{1,4,5,7,20-22}

- Nu există risc de transfer al patogenilor umani transportați de sânge^{4,35}
- Rată redusă de evenimente trombotice la populația cu risc înalt (2,9%)^{5,21,36}
- Este permis tratamentul concomitent cu antifibrinolitice^{1,37}
- Nu induce răspuns anamnestic³⁵
- În experiența post-comercializare nu au fost raportați anticorpi inhibitori la NovoSeven^{®1}



Datorită **CONTROLULUI RAPID AL SÂNGERĂRII**, NovoSeven[®] are mai multe indicații autorizate decât orice alt medicament hemostatic^{1,5,34}

- Primul și singurul agent de bypass recombinant^{1,4,35}
- ~5,4 milioane de doze administrate din 1996 până în prezent pentru toate indicațiile²¹

	HCAcl	HCBcl	HD	TG	DCFVII	Intervenție chirurgicală
	✓ La cerere	✓ La cerere	✓	✓	✓	✓ În toate indicațiile
pd-aPCC ³⁵	✓ Profilaxie la cerere	—	✓ La cerere	—	—	HCAcl și HD

HCAcl – hemofilie congenitală cu inhibitori la factorul de coagulare VIII; HCBcl – hemofilie congenitală cu inhibitori la factorul de coagulare IX; HD – hemofilie dobândită; TG – trombostenia Glanzmann; DCFVII – deficit congenital de FVII

Referințe:

1. NovoSeven[®] Summary of Product Characteristics.

2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94(4):566–575.

3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.

4. Hedner U. Blood Rev 2015;29(S1):S4–S8.

5. Baudo F, et al. Blood 2012; 120(1):39–46.

6. Kruse-Jarres, R. et al. Am J Hematol 2017;92(7):695–705.

7. Pardos-Gea J, et al. Haemophilia 2018;24(3):e163–e166.

8. Green D, Lechner K. Thrombos Haemostas 1981;46(3):200–203.

9. Borg JY, et al. Haemophilia 2013;19(4):564–70.

10. Kruse-Jarres R, et al. Haemophilia 2015;21(2):162–70.

11. Ma AD, et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2016;27(7):753–60.

12. Borel-Derlon A, et al. Haemophilia 2016;22 Suppl 4:3–138. Poster PO-W-4.

13. Jayakar JP, et al. Haemophilia 2018;24(5):e383–e387.

14. Bysted BV, et al. Haemophilia 2007;13(5):527–532.

15. Fernández-Bello I, et al. Haemophilia 2017;23(1):868–876.

16. Amano K, et al. Haemophilia 2016;23(1):50–58.

17. Hay CR, et al. Thromb Haemost 1997;7(8):1463–1467.

18. Sumner MJ, et al. Haemophilia 2007;13(5):451–461.

19. Lentz SR, et al. J Blood Med 2014;5:1–3.

20. Tiede A, Worster A. Ann Hematol 2018;97(10):1889–1901.

21. Neufeld EJ, et al. Haemophilia 2018;24(4):e275–e277.

22. Abshire T, Kenet G. Haemophilia 2008;14(5):898–902.

23. Collins PW. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:369–374.

24. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012;10(4):622–631.

25. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121(1):21–35.

26. Collins PW, et al. Blood 2007;109(5):1870–1877.

27. Baudo F, De Cataldo F. Haematologica 2004;89(1):96–100.

28. Ma AD, Carrizosa D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:432–437.

29. Hammami MB. Partial thromoplastin time, activated. Medscape. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2085837-overview>. Accessed January 2019.

30. Vintimilla M, et al. Arthritis Care Res 2010;62(7):1047–50.

31. Wallach JB. Interpretation of Diagnostic Tests. 8th ed. Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

32. Tiede A, et al. Semin Thromb Hemost 2014;40:803–11.

33. Munn J, et al. J Haem Pract 2016;3(1):33–38.

34. FEIBA[®] Summary of Product Characteristics.

35. Croom KF, McCormack PL. Biodrugs 2008;22(2):121–136.

36. Tiede A, et al. Blood Rev 2015; 29(S1):S19–S25.

37. Giangrande PL, et al. Haemophilia 2009;15(2):501–508

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI: FORMA ABREVIATĂ

Denumirea comercială a medicamentului: NovoSeven® 1 mg (50 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. **Compoziția calitativă și cantitativă:** NovoSeven® se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și conține eptacog alfa (activat) 1 mg pe flacon (corespunzător la 50 KUI/flacon). 1 KUI = 1000 UI (unități internaționale). Eptacog alfa (activat) este factorul de coagulare VIIa recombinant (rFVIIa) cu o masă moleculară de aproximativ 50000 daltoni produs în celule de rinichi de pui de hamster (celule RPH) prin tehnologia ADN recombinant. După reconstituire, medicamentul conține eptacog alfa (activat) 1 mg/ml concentrație obținută după reconstituire. **Forma farmaceutică:** Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulbere liofilizată de culoare albă. Solvent: soluție limpede și incoloră. Soluția reconstituită are pH-ul aproximativ 6,0. **Indicații terapeutice:** NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți: pacienți cu hemofilia ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX cu titru > 5 unități Bethesda (UB); pacienți cu hemofilia ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX; pacienți cu hemofilia dobândită; pacienți cu deficit congenital de factor VII; pacienți cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite în prezent sau în antecedente, sau unde trombocitele nu sunt disponibile cu ușurință. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și/sau al tulburărilor de sângerare. **Doze:** *Hemofilia A sau B cu inhibitori sau la care se așteaptă* răspuns anamnestic crescut. Doză: NovoSeven® trebuie administrat cât mai repede posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μg/kg corp. După doza inițială, administrarea de NovoSeven® se poate repeta. Durata tratamentului și intervalul dintre injectări variază în funcție de severitatea hemoragiei, a procedurilor invazive sau al intervenției chirurgicale efectuate. Copii și adolescenți: Experiența clinică actuală nu justifică utilizarea unor doze diferite la copii comparativ cu adulții, deși copiii au un clearance mai rapid decât adulții. De aceea, pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți, la copii pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa. Intervalul dintre doze: Inițial de 2 - 3 ore pentru obținerea hemostazei. Dacă este necesară continuarea terapiei, după obținerea unei hemostaze eficiente, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu): Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficientă în tratarea sângerărilor ușoare sau moderate articulare, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de administrare: Două până la trei injecții a câte 90 μg/kg corp administrate la intervale de trei ore. Dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μg/kg corp. O singură injecție de 270 μg/kg corp. Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore. Tratamentul la domiciliu poate fi continuat numai după consultarea cu centrul de tratament al hemofiliei. Nu există experiență clinică privind administrarea unei singure doze de 270 μg/kg corp la pacienții vârstnici. Episoade de sângerări severe: Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg corp și poate fi administrată în drum spre spital unde pacientul este tratat în mod obișnuit. Doza următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Inițial, acestea se repetă la fiecare două ore până se observă ameliorarea clinică. Dacă este necesară continuarea terapiei, intervalul dintre doze poate fi crescut la 3 ore timp de 1 – 2 zile. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic. Proceduri invazive/intervenții chirurgicale: Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg corp. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării. *Hemofilia dobândită.* Doze și intervalul dintre doze: NovoSeven® trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil în bolus intravenos, este de 90 μg/kg corp. Dacă este necesar, după doza inițială de NovoSeven®, administrarea se poate repeta. Durata tratamentului și intervalul dintre injectări variază în funcție de severitatea hemoragiei, a procedurilor invazive sau al intervenției chirurgicale efectuate. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 – 3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. *Deficit de factor VII.* Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze: Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 μg/kg corp la fiecare 4 – 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual. Copii și adolescenți: Experiența clinică este limitată în profilaxia pe termen lung la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani cu fenotip clinic sever. Doza și frecvența administrării profilactice trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic și se adaptează individual. *Trombastenia Glanzmann:* Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze: Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 μg (interval 80 - 120 μg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obținerea hemostazei eficiente trebuie să se administreze cel puțin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienții care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia

reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann. **Mod de administrare:** Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Soluția se administrează prin injectare intravenoasă *în bolus*, pe durata a 2 - 5 minute. *Monitorizarea tratamentului - teste de laborator.* Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven®. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven® trebuie să orienteze alegerea dozelor necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți sau la proteine provenite de la șoarece, hamster sau bovine. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** În stări patologice în care expresia factorului tisular poate fi mai mare decât cea considerată normală, tratamentul cu NovoSeven® s-ar putea asocia cu un risc potențial de apariție a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID. Din cauza riscului de complicații tromboembolice, administrarea de NovoSeven® trebuie realizată cu precauție la pacienți cu boală coronariană în antecedente, pacienți cu afecțiuni hepatice, pacienți în status postoperator, la nou-născuți sau la pacienți cu risc de fenomene tromboembolice sau coagulare intravasculară diseminată. În oricare dintre aceste situații trebuie evaluat beneficiul potențial al tratamenului cu NovoSeven®, ținând cont de riscul complicațiilor menționate anterior. Deoarece factorul de coagulare VIIa recombinant NovoSeven® poate conține cantități foarte mici de IgG de șoarece, de IgG de bovine și alte proteine reziduale de cultură (proteine serice bovine și de hamster), există o posibilitate redusă ca pacienții tratați cu acest medicament să dezvolte hipersensibilitate la aceste proteine. În aceste cazuri trebuie luat în considerare tratamentul i.v. cu antihistaminice. Dacă apar reacții alergice sau de tip anafilactic, administrarea trebuie imediat întreruptă. În caz de șoc anafilactic, trebuie inițiat tratamentul standard pentru această situație. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate. Dacă apar astfel de simptome, pacientul trebuie sfătuit să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să contacteze medicul. În cazul sângerărilor severe, medicamentul trebuie administrat în spital, preferabil de către personal specializat în tratarea pacienților cu hemofilia cu inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX sau dacă nu este posibil, în strânsă colaborare cu un medic specializat în tratamentul hemofiliei. Dacă sângerarea nu este ținută sub control, internarea în spital este obligatorie. Pacienții/apartinătorii trebuie să informeze cât mai curând posibil medicul/personalul medical despre modul cum au utilizat NovoSeven®. La pacienții cu deficit de factor VII trebuie monitorizate timpul de protrombină și activitatea coagulantă a factorului VII, înainte și după administrarea de NovoSeven®. În cazul în care activitatea factorului VIIa nu atinge valorile așteptate sau sângerarea nu este controlată după tratamentul cu dozele recomandate, poate fi suspectată formarea de anticorpi și trebuie efectuată decelarea lor. Au fost raportate cazuri de tromboză la pacienții cu deficit de factor VII tratați cu NovoSeven® în timpul intervențiilor chirurgicale, dar riscul de tromboză la pacienții cu deficit de factor VII tratați cu NovoSeven® nu este cunoscut. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Riscul unei interacțiuni potențiale între NovoSeven® și concentratele de factori de coagulare nu este cunoscut. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a concentratelor de complexe protrombinice activate sau nu. S-a raportat că antifibrinoliticele reduc pierderile de sânge asociate intervențiilor chirurgicale la pacienții cu hemofilia, în special în intervențiile ortopedice sau la nivelul zonelor cu activitate fibrinolică intensă, de exemplu cavitatea bucală. Experiența cu privire la administrarea concomitentă de antifibrinolitice și rFVIIa este însă limitată. Pe baza datelor dintr-un studiu non-clinic asocierea rFVIIa cu rFXIII nu este recomandată. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la interacțiunea dintre rFVIIa și rFXIII. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea NovoSeven® în timpul sarcinii. Datele privind administrarea de rFVIIa în cursul unui număr limitat de sarcini, conform indicațiilor aprobate, nu au evidențiat reacții adverse ale rFVIIa asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării post-natale. Alăptarea: Nu se cunoaște dacă rFVIIa se excretă în laptele uman. Excreția rFVIIa în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de continuare/întrerupere a alăptării sau de continuare/întrerupere a tratamentului cu NovoSeven® trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu NovoSeven® pentru femeie. Fertilitate: Datele provenite din studiile non-clinice și din informațiile după punerea pe piață nu evidențiază efecte dăunătoare ale rFVIIa asupra fertilității masculine sau feminine. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** Rezumatul profilului de siguranță: Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt răspunsul terapeutic redus, febră, erupție cutanată tranzitorie, evenimentele tromboembolice venoase, prurit și urticarie. Aceste reacții sunt raportate ca fiind mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și <1/100). *Reacții adverse provenite din rapoartele studiilor clinice și spontane (post-marketing): Mai puțin frecvente:* răspuns terapeutic diminuat*, stare febrilă, erupție cutanată (incluzând dermatita alergică și erupția eritematoasă), prurit și urticarie, evenimente tromboembolice venoase (tromboză venoasă profundă, tromboză la nivelul locului de administrare, embolie pulmonară, evenimente tromboembolice hepatice incluzând tromboza de venă portă, tromboza venoasă renală, tromboflebită, tromboflebită superficială și ischemia intestinală). *Rare:* coagulare intravasculară diseminată, modificări ale rezultatelor de laborator incluzând creșterea concentrațiilor de dimeri D și scăderea concentrațiilor de AT, coagulopatie, greață, reacții la nivelul locului de administrare inclusiv durere la nivelul locului de injectare, hipersensibilitate, creșteri ale produșilor de degradare a fibrinei, creșteri ale nivelurilor alanin aminotransferazei, fosfatazei

alcaline, lactat dehidrogenazei și protrombinei, cefalee, evenimente tromboembolice arteriale (infarct miocardic, infarct cerebral, ischemie cerebrală, ocluzie arterială cerebrală, accident vascular cerebral, tromboză arterială renală, ischemie periferică, tromboză arterială periferică și ischemie intestinală), angina pectorală. **Frecvență necunoscută:** reacție anafilactică, eritem facial tranzitor, angioedem, tromb intracardiac. Studiile clinice efectuate la 484 de pacienți (incluzând 4297 episoade de tratament) cu hemofilie A și B, hemofilie dobândită, deficit de factor VII sau cu trombastenie Glanzmann au arătat că reacțiile adverse raportate sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Numărul de episoade de tratament din studiile clinice fiind sub 10000, cea mai mică posibilă categorie de frecvență a reacțiilor adverse raportate în care se poate încadra este „rare” ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). Reacțiile adverse cel mai des raportate sunt starea febrilă și erupția cutanată (categoria de frecvență mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cele mai grave reacții adverse sunt evenimentele tromboembolice. Descrierea reacțiilor adverse selectate: **Formarea de anticorpi inhibitori** În experiența de după punerea pe piață a medicamentului, nu s-au raportat cazuri de apariție de anticorpi inhibitori anti NovoSeven® sau anti-factor VII la pacienții cu hemofilie A sau B. În cadrul unui registru observațional după punerea pe piață a medicamentului, a fost raportată dezvoltarea anticorpilor inhibitori la NovoSeven® la pacienții cu deficit congenital de FVII. În studiile clinice efectuate la pacienți cu deficit de factor VII, formarea anticorpilor anti NovoSeven® și anti-factor VII este singura reacție adversă raportată (frecvență: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În unele cazuri, anticorpii au avut efect inhibitor *in vitro*. Au fost prezenți factori de risc ce ar fi putut contribui la dezvoltarea de anticorpi, inclusiv tratament anterior cu plasmă umană și/sau factor VII derivat din plasmă, mutație severă a genei FVII și supradozajul cu NovoSeven®. Pacienții cu deficit de factor VII tratați cu NovoSeven® trebuie monitorizați pentru depistarea anticorpilor anti-factor VII. **Evenimente tromboembolice - arteriale și venoase:** Când NovoSeven® este administrat la pacienți în afara indicațiilor aprobate, evenimentele trombo-embolice arteriale sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Într-o meta-analiză a datelor cumulate provenite din studii clinice controlate cu placebo desfășurate în afara indicațiilor aprobate, în condiții clinice variate, fiecare dintre acestea cu pacienți cu caracteristici diferite și implicit profiluri de risc diferite, s-a observat un risc mai mare de evenimente adverse tromboembolice arteriale (vezi tabelul: Tulburări vasculare) (5,6% la pacienții tratați cu NovoSeven® comparativ cu 3,0% la pacienții tratați cu placebo). Siguranța și eficacitatea NovoSeven® nu au fost stabilite în alte situații decât indicațiile aprobate și, de aceea, NovoSeven® nu trebuie utilizat în afara indicațiilor aprobate. Evenimentele tromboembolice pot duce la stop cardiac. Alte grupe speciale de pacienți: **Pacienți cu hemofilie dobândită:** Studiile clinice efectuate la 61 de pacienți cu hemofilie dobândită, cu un total de 100 de episoade de tratament, au arătat că anumite reacții adverse au fost raportate mai frecvent (1% pe baza episoadelor de tratament): evenimente tromboembolice arteriale (ocluzia arterei cerebrale, accident vascular cerebral), evenimente tromboembolice venoase (embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă), angină pectorală, greață, febră, erupție cutanată eritematoasă și concentrații crescute de produși de degradare ai fibrinei. **Supradozaj:** Toxicitatea limitatoare a dozei de NovoSeven® nu a fost investigată în studii clinice. Într-o perioadă de 16 ani au fost raportate patru cazuri de supradozaj la pacienți cu hemofilie. Singura complicație raportată în legătură cu un supradozaj a fost o creștere ușoară, tranzitorie, a tensiunii arteriale la un pacient de 16 ani care a primit 24 mg rFVIIa în loc de 5.5 mg. Nu s-au raportat cazuri de supradozaj la pacienții cu hemofilie dobândită sau trombastenie Glanzmann. La pacienții cu deficit de factor VII la care doza recomandată este de 15 – 30 µg/kg rFVIIa, un episod de supradozaj a fost asociat cu un eveniment trombotic (AVC occipital) la un pacient vârstnic (> 80 de ani), de sex masculin, tratat cu o doză de 10 - 20 de ori mai mare decât doza recomandată. În plus, dezvoltarea de anticorpi anti-NovoSeven® și anti-factor VII a fost asociată cu supradozajul la un pacient cu deficit de factor VII. Schema de dozaj nu trebuie crescută intenționat peste dozele recomandate din cauza absenței informațiilor cu privire la riscurile suplimentare asociate. **Lista excipienților:** Pulbere, Clorură de sodiu, Clorură de calciu dihidrat, Glicilglicină, Polisorbit 80, Manitol, Zahăr, Metionină, Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). Solvent: Histidină, Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), Apă pentru preparate injectabile. **Incompatibilități:** NovoSeven® nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile și nici administrat în perfuzie. **Perioada de valabilitate:** Perioada de valabilitate, în ambalajul original este de 3 ani când produsul este păstrat la temperaturi sub 25°C. În flacon: După reconstituire, stabilitatea fizică și chimică a fost demonstrată pentru 6 ore la temperaturi de 25°C și pentru 24 de ore la temperaturi de 5°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, timpul de păstrare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2°C și 8°C decât dacă reconstituirea soluției are loc în condiții aseptice controlate și validate. Soluția reconstituită trebuie să fie păstrată în flacon. *În seringă (50 ml polipropilenă) numai în mediul spitalicesc.* Reconstituirea trebuie efectuată în condiții aseptice controlate și validate de către personal instruit în mod corespunzător. În aceste condiții, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C atunci când este păstrată într-o seringă de 50 ml (polipropilenă). Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului, iar timpul de păstrare în seringă nu trebuie să depășească timpul menționat mai sus. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra pulberea și solventul la temperaturi sub 25°C. A se păstra pulberea și solventul ferite de lumină. A nu se congela. **Natura și conținutul ambalajului.** Cutia de NovoSeven® 1 mg (50 KUI) conține 1 flacon (2 ml) cu pulbere albă pentru soluție injectabilă, 1 seringă preumplută (3 ml) cu solvent pentru reconstituire, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor de flacon având integrat un filtru de

particule cu mărimea porilor de 25 micrometri. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare.** Pulbere în flacon și solvent în seringă preumplută: A se utiliza întotdeauna o tehnică aseptică. Reconstituirea: Flaconul NovoSeven® cu pulbere și seringă preumplută cu solvent trebuie să fie la temperatura camerei în momentul reconstituirii. Îndepărtați capacul de protecție din plastic de pe flacon. În cazul în care capacul de protecție lipsește sau nu este bine fixat, nu trebuie să utilizați flaconul. Înainte de utilizare, ștergeți dopul de cauciuc al flaconului cu tampoane sterile cu alcool și lăsați-l să se usuce câteva secunde înainte de utilizare. Nu atingeți dopul de cauciuc după ce l-ați șters. Îndepărtați folia protectoare de pe adaptorul de flacon. Nu scoateți adaptorul de flacon din capacul protector. Dacă folia protectoare nu sigilează complet sau este deteriorată, nu utilizați adaptorul de flacon. Răsuciți capacul protector și introduceți adaptorul de flacon în flacon. Strângeți ușor capacul protector între degetul mare și arătător. Îndepărtați capacul protector de pe adaptorul de flacon. Înșurubați tija pistonului în sensul acelor de ceasornic în tija pistonului din interiorul seringii preumplute până când întâmpinați rezistență. Scoateți capacul seringii de pe seringă preumplută, îndoindu-l până se rupe zona perforată. Nu atingeți vârful seringii în zona de sub capacul seringii. Dacă capacul seringii lipsește sau nu este bine fixat, nu utilizați seringă preumplută. Înșurubați ferm seringă preumplută în adaptorul de flacon până întâmpinați rezistență. Țineți seringă preumplută ușor înclinată, cu flaconul în jos. Împingeți tija pistonului pentru a injecta tot solventul în flacon. Mențineți tija pistonului apăsată și învârtiți ușor flaconul până când pulberea este dizolvată. Nu scuturați flaconul deoarece se poate produce spumă. Dacă este necesară o doză mai mare, repetați procedura cu flacoane, seringi preumplute și adaptoare de flacon suplimentare. Soluția reconstituită de NovoSeven® este incoloră și trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru a observa prezența particulelor solide și modificările de culoare. Se recomandă ca administrarea NovoSeven® să fie făcută imediat după reconstituire. Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit vedeți mai sus. Administrarea: Mențineți pistonul împins până la capăt. Întoarceți seringă cu flaconul în sus. Eliberați tija pistonului și lăsați-o să se deplaseze liberă înapoi, timp în care soluția reconstituită umple seringă. Trageți încet pistonul în afară pentru a extrage soluția amestecată în seringă. În timp ce țineți flaconul întors invers, loviți seringă ușor cu degetul, pentru ca eventualele bule de aer să se ridice în partea superioară. Împingeți încet tija pistonului până când toate bulele de aer au fost eliminate. Dacă nu este necesară întreaga doză, utilizați scala gradată a seringii pentru a măsura câtă soluție a fost extrasă. Deșurubați adaptorul de flacon cu flaconul. NovoSeven® este gata pentru administrare. Identificați un loc corespunzător și injectați încet NovoSeven® intravenos, timp de 2 – 5 minute, fără a scoate acul de la locul injectării. Aruncați în condiții de siguranță materialele utilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Procedura pentru transferul soluției reconstituite din flacoanele utilizate numai pentru uz spitalicesc: În timpul studiilor in vitro, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C într-o seringă de 50 ml (polipropilenă). Compatibilitatea cu medicamentul a fost demonstrată pentru sistemul format dintr-o seringă de 50 ml (polipropilenă), un tub de perfuzie de 2 m (polietilenă) și un filtru de linie cu mărimea porilor de 5 micrometri. Transferul soluției reconstituite din flacoane (utilizate numai pentru uz spitalicesc): Toți pașii trebuie parcurși în condiții aseptice controlate și validate de către personal instruit în mod corespunzător. Dacă soluția nu este reconstituită, transferată sau utilizată conform recomandărilor, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Asigurați-vă că este utilizat un adaptor pentru flacon indiferent de prezentare. Reconstituiți medicamentul așa cum este descris mai sus la Reconstituire pentru forma de prezentare relevantă a medicamentului. Deșurubați seringă goală de adaptorul pentru flacon și asigurați-vă că, pentru ambele forme de prezentare, un adaptor pentru flacon este atașat la flaconul care conține medicamentul reconstituit. Repetați procedura cu numărul suplimentar corespunzător de flacoane, flacoane de solvent/seringi preumplute și adaptoare pentru flacoane. Introduceți aproximativ 5 ml de aer steril în seringă de 50 ml (polipropilenă). Înșurubați ferm seringă în adaptorul de flacon până întâmpinați rezistență. Țineți seringă ușor înclinată cu flaconul orientat în jos. Împingeți ușor pistonul pentru a injecta puțin aer în flacon. Rotiți seringă cu flaconul cu susul în jos și extrageți conținutul flaconului în seringă. Repetați procedura de mai sus cu flacoanele rămase ce conțin medicamentul reconstituit, pentru a obține volumul dorit în seringă. Trebuie să fie asigurat pentru administrare un filtru de linie cu mărimea porilor de 5 micrometri. Asigurați-vă că seringă, tubul de perfuzie și filtrul de linie sunt amorsate și fără aer înainte de administrare. Seringă cu medicamentul reconstituit în mod corespunzător este gata acum pentru administrare într-o pompă de perfuzie marcată CE (acceptând o seringă de 50 ml). Pompa de perfuzie trebuie folosită numai de personal instruit al spitalului. **Deținătorul autorizației de punere pe piață** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemarca. **Data primei autorizări:** 23 februarie 1996. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 23 februarie 2006. **Data revizuirii textului** 10/2019.

NovoSeven® se eliberează pe bază de prescripție medicală PR.

Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați RCP complet, disponibil la cerere.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Novo Nordisk Farma SRL la adresa de email: safetyro@novonordisk.com sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

