

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NovoEight 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque flacon de poudre contient nominalement 250 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Après reconstitution NovoEight contient environ 62,5 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque flacon de poudre contient nominalement 500 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Après reconstitution NovoEight contient environ 125 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque flacon de poudre contient nominalement 1 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Après reconstitution NovoEight contient environ 250 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque flacon de poudre contient nominalement 1 500 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Après reconstitution NovoEight contient environ 375 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque flacon de poudre contient nominalement 2 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Après reconstitution NovoEight contient environ 500 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque flacon de poudre contient nominalement 3 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Après reconstitution NovoEight contient environ 750 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.

Le titre (UI) est déterminé par dosage chromogénique, selon la Pharmacopée européenne (Ph. Eur). L'activité spécifique de NovoEight est d'environ 8 300 UI/mg de protéine.

Le turoctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain (ADNr)) est une protéine purifiée constituée de 1 445 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 166 kDA. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) et préparé sans addition de protéines d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Le turoctocog alfa est un facteur VIII de coagulation humain recombinant avec un domaine B tronqué (le domaine B comporte 21 acides aminés identiques à ceux du domaine B du FVIII endogène) sans autres modifications de la séquence d'acides aminés.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon reconstitué contient 30,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre ou agglomérat friable de couleur blanche à légèrement jaune.

Solution injectable limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

NovoEight peut être utilisé à tout âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence de renouvellement des injections. Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, ce qui démontre la variabilité des demi-vies et des taux de récupération. Une dose basée sur le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids. Une étude pharmacocinétique à dose unique menée chez des patients adultes a montré que la concentration maximale (C_{max}) et l'exposition totale (ASC) ont augmenté avec l'IMC croissant, ce qui indique que des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. Une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients en insuffisance pondérale ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) et une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), cependant les données ne sont pas suffisantes pour recommander un ajustement de la dose spécifique, voir rubrique 5.2.

Dans le cas particulier d'une intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par des tests de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Lors de l'utilisation d'un test *in vitro* chronométrique en un temps basé sur le temps de céphaline activée (TCA) pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons sanguins des patients, les

résultats de l'activité du facteur VIII plasmatique peuvent être significativement affectés à la fois par le type de réactif pour le TCA et par l'étalon de référence utilisé dans le test. Par ailleurs, il peut y avoir des différences significatives entre les résultats obtenus par un test chromométrique en un temps basé sur le TCA et le test chromogénique selon la Pharmacopée Européenne. Ceci a son importance en particulier lors du changement de laboratoire et/ou des réactifs utilisés dans le test.

Posologie

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administré s'exprime en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les produits de facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au taux plasmatique humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) d'activité coagulante du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque patient en fonction de l'efficacité clinique constatée.

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux d'activité plasmatique indiqué (en % de la normale ou UI/dl) pendant la durée correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour la détermination des posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et en cas de chirurgie :

Tableau 1 Guide pour la détermination des posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et en cas de chirurgie

Intensité de l'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de FVIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) / durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale	20 à 40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus	30 à 60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du

Intensité de l'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de FVIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) / durée du traitement (jours) / risque vital
<u>Chirurgie</u>		
<i>Mineure dont extraction dentaire</i>	30 à 60	Injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
<i>Majeure</i>	80 à 100 (pré- et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité coagulante du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl)

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A sévère, les doses usuelles recommandées sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine. Chez les adultes et les adolescents (> 12 ans) un schéma posologique moins fréquent (40 à 60 UI/kg tous les 3 jours ou 2 fois par semaine) sera envisagé. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Chirurgie

Il existe une expérience limitée concernant la chirurgie chez les enfants.

Sujets âgés

Il n'existe aucune expérience chez les patients de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients de moins de 12 ans, des doses de 25 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 25 à 60 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine sont recommandées. Pour les enfants de plus de 12 ans, les doses recommandées sont identiques à celles des adultes.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

La vitesse d'injection recommandée pour NovoEight est de 1 à 2 ml/min. Elle doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec NovoEight. Le produit contient des traces de protéines de hamster, qui peuvent provoquer des réactions allergiques chez certains patients. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement leur traitement et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, incluant urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard du choc doit être mis en place.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients présentant une hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines (IgG) dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma par le test de Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition mais persistant tout au long de la vie bien qu'il soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

D'une manière générale, tous les patients traités par des facteurs VIII de coagulation doivent être surveillés attentivement par une observation clinique appropriée et des tests biologiques afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs. Si les taux attendus d'activité plasmatique du facteur VIII ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec une dose appropriée, un test de dépistage de la présence d'inhibiteurs du facteur VIII doit être effectué. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut se révéler inefficace ; dans ce cas, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Evènement cardiovasculaire

Chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, une thérapie de substitution avec un FVIII peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si un dispositif pour accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au dispositif, incluant infections locales, bactériémie et thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

Il est vivement recommandé de noter, pour chaque patient, le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de NovoEight, à des fins de traçabilité entre le patient et le lot du médicament.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Considérations liées à l'excipient

Chaque flacon reconstitué contient 30,5 mg de sodium équivalent à 1,5 % de l'apport journalier maximal qui est de 2 g de sodium par jour par adulte selon les recommandations de l'OMS.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction du facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec NovoEight. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation du facteur VIII lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NovoEight n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angioedème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster, associée à des réactions d'hypersensibilité, a été très rarement observée.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec NovoEight. Si de tels inhibiteurs apparaissent, cela se manifesterait par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous respecte la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférés).

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence ^a chez les patients préalablement traités	Fréquence ^a chez les patients non préalablement traités	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent ^b	Très fréquent ^b	Inhibition du facteur VIII
Affections psychiatriques	Peu fréquent		Insomnie
Affections du système nerveux	Peu fréquent		Céphalées, vertiges, sensation de brûlures
Affections cardiaques	Peu fréquent		Tachycardie sinusale, infarctus aigu du myocarde
Affections vasculaires	Peu fréquent		Hypertension, lymphoedème, hyperémie
		Fréquent	Rougeurs, Thrombophlébite superficielle

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Fréquent	Rash, rash érythémateux
	Peu fréquent		Rash, kératose lichénoïde, sensation de brûlure cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent		Raideur musculo-squelettique, arthropathie, douleur dans les extrémités, douleur musculo-squelettique
		Fréquent	Hémarthrose, Hémorragie musculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Fréquent	Toux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent		Réactions au site d'injection ^c
		Fréquent	Pyrexie, érythème au niveau du site d'insertion du cathéter
	Peu fréquent		Fatigue, bouffées de chaleur, œdèmes périphériques, pyrexie
Investigations	Fréquent		Augmentation des enzymes hépatiques ^d
		Fréquent	Anticorps anti facteur VIII positif
	Peu fréquent		Augmentation de la fréquence cardiaque
Troubles gastro-intestinaux		Fréquent	Vomissement
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent		Dose administrée incorrecte
		Fréquent	Réaction liée à l'injection
	Peu fréquent		Contusion
Troubles liés au produit		Fréquent	Thrombose dans le dispositif

- a Calculée sur la base du nombre total de patients uniques dans tous les essais cliniques (301), dont 242 patients préalablement traités et 60 patients non préalablement traités .
- b La fréquence est déterminée d'après des études sur tous les produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère.
- c Les réactions au site d'injection incluent l'érythème, l'extravasation et le prurit.
- d Les enzymes hépatiques augmentées sont notamment l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, la gamma-glutamyltransférase et la bilirubine.

Description de certains effets indésirables

Au cours de tous les essais cliniques menés chez les patients préalablement traités avec NovoEight, un total de 35 effets indésirables a été rapporté chez 23 des 242 patients exposés à NovoEight. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les réactions au site d'injection, l'administration de dose incorrecte et l'augmentation des enzymes hépatiques. Sur les 35 effets indésirables, 2 ont été rapportés chez 1 des 31 patients de moins de 6 ans, aucun chez les patients âgés de 6 à 12 ans, 1 effet chez 1 des 24 patients âgés de 12 à moins de 18 ans et 32 ont été rapportés chez 21 adultes sur les 155 âgés de 18 ans et plus.

Population pédiatrique

Dans des essais cliniques menés avec 63 enfants préalablement traités âgés de 0 à 12 ans et 24 adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une hémophilie A sévère, aucune différence du profil de sécurité de NovoEight n'a été observée entre les enfants et les adultes.

Dans l'essai mené chez les patients non préalablement traités, âgés de 0 à 6 ans, un total de 46 effets indésirables a été rapporté chez 33 des 60 patients exposés à NovoEight. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'inhibition du facteur VIII, voir section 4.4. Un haut risque de mutations génétiques a été identifié chez 92,3 % de l'ensemble des patients et chez 93,8 % de ceux avec un titre élevé d'inhibiteurs confirmé. Aucun autre facteur n'a été significativement associé au développement d'inhibiteur.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec des facteurs VIII de coagulation recombinants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteur VIII de coagulation sanguine, Code ATC : B02BD02.

Mécanisme d'action

NovoEight contient du turoctocog alfa, un facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec un domaine B tronqué. Cette glycoprotéine possède la même structure que le facteur VIII endogène humain activé et les modifications post-traductionnelles sont similaires à celles du FVIII dérivé du plasma. Le site de sulfatation de la tyrosine, présent en position Tyr1680 du FVIII endogène humain, site important pour la liaison du FVIII au facteur von Willebrand, est entièrement sulfaté dans la molécule de turoctocog alfa. Lorsque le FVIII est injecté à un patient hémophile, il se lie au facteur von Willebrand endogène dans la circulation sanguine du patient. Le facteur VIII et le facteur von Willebrand constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe, due à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par des hémorragies multiples au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanées ou à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical. Grâce au traitement substitutif, le taux plasmatique en FVIII est augmenté, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

À noter, le taux de saignement annualisé (ABR) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

Efficacité clinique

Quatre essais multicentriques en ouvert et non contrôlés ont été conduits afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de NovoEight dans la prévention et le traitement des hémorragies et durant une intervention chirurgicale chez les patients présentant une hémophilie A sévère (activité FVIII ≤ 1 %). Trois de ces essais ont été réalisés chez des patients préalablement traités et le quatrième chez des patients non préalablement traités. Les essais portaient sur 298 patients exposés : 175 adultes ou adolescents d'au moins 12 ans sans inhibiteurs (≥ 150 jours d'exposition), 63 enfants préalablement traités de moins de 12 ans sans inhibiteurs (≥ 50 jours d'exposition) et 60 non préalablement traités âgés de moins de 6 ans.

Cent-quatre-vingt-huit patients préalablement traités sur 238 ont également participé à l'essai d'extension de sécurité. La sécurité du traitement par NovoEight, ainsi que l'effet hémostatique et

préventif attendu ont été démontrés. Sur les 3 293 hémorragies rapportées chez 298 patients, 2 902 (88,1 %) ont été corrigées par une à deux injections de NovoEight.

Tableau 3 Consommation de NovoEight et taux de succès hémostatique chez des patients non préalablement traités et des patients préalablement traités

	Jeunes enfants (0 à < 6 ans) Patients non préalablement traités	Jeunes enfants (0 à < 6 ans) Patients préalablement traités	Enfants plus âgés (6 à < 12 ans) Patients préalablement traités	Adolescents (12 à < 18 ans) Patients préalablement traités	Adultes (≥ 18 ans) Patients préalablement traités	Total
Nombre de patients	60	31	32	24	151	298
Dose prophylactique par patient (UI/kg PC) Moyenne (DS) Min ; Max	45,2 (14,4) 4,5 ; 363,8	41,5 (8,1) 3,4 ; 196,3	38,4 (9,4) 3,2 ; 62,5	28,5 (9,3) 17,4 ; 73,9	28,5 (8,3) 12,0 ; 97,4	32,8 (10,9) 3,2 ; 363,8
Dose de traitement des épisodes hémorragiques (UI/kg PC) Moyenne (DS) Min ; Max	43,6 (15,2) 11,9 ; 118,9	44,0 (12,6) 21,4 ; 193,8	40,4 (10,5) 24,0 ; 71,4	29,3 (10,3) 12,4 ; 76,8	35,0 (12,3) 6,4 ; 104,0	37,5 (13,4) 6,4 ; 193,8
Taux de succès ^a %	87,0 %	92,2 %	88,4 %	85,1 %	89,6 %	88,9 %

PC : poids corporel, DS : déviation standard

^a Le succès est défini par un classement « Excellent » ou « Bon ».

Les données cliniques pré-autorisation ont été corroborées par une étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation, menée afin de fournir une documentation supplémentaire de l'immunogénicité ainsi que de l'efficacité et de la sécurité de NovoEight dans la pratique clinique de routine. Au total, 68 patients précédemment traités (> 150 JCPA), dont 14 patients < 12 ans et 54 patients ≥ 12 ans, ont reçu un traitement à la demande (N = 5) ou prophylactique (N = 63) pour un total de 87,8 patients-années et 8 967 JCPA.

Chirurgie

Au total, 30 interventions chirurgicales ont été réalisées chez 25 patients, dont 26 interventions majeures et 4 interventions mineures. L'hémostase a été obtenue avec succès lors de toutes les interventions et aucun échec thérapeutique n'a été rapporté.

Les données sur l'induction de tolérance immune (ITI) ont été collectées chez des patients atteints d'hémophilie A qui avaient développé des inhibiteurs au facteur VIII. Au cours des essais cliniques menés sur des patients non préalablement traités, 21 patients ont été traités par ITI et 18 patients (86 %) ont terminé l'ITI avec un résultat négatif au test de l'inhibiteur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Toutes les études pharmacocinétiques (PK) de NovoEight ont été menées après une administration I.V de 50 UI/kg de NovoEight chez des patients préalablement traités présentant une hémophilie A sévère

(FVIII \leq 1 %). L'analyse des échantillons de plasma a été effectuée par test chromométrique en un temps et test chromogénique.

L'activité coagulante du FVIII après administration de NovoEight a été évaluée et comparée à celle d'un FVIII recombinant commercialisé (molécule entière). L'étude a montré que des résultats comparables et cohérents étaient obtenus pour les deux produits et que l'activité plasmatique de NovoEight pouvait être mesurée en toute fiabilité sans nécessité de recours à un standard spécifique.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de NovoEight sont présentés dans le tableau 4 pour le test chromométrique en un temps et dans le tableau 5 pour le test chromogénique.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de NovoEight (50 UI/kg) selon l'âge - test chromométrique en un temps – Moyenne (DS)

Paramètre	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans	\geq 12 ans
	n = 14	n = 14	n = 33
Récupération corrigée (UI/dl)/(UI/kg)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
ASC ((UI*h)/dl)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
Cl (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{1/2}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{EE} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (UI/dl)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Temps de résidence moyen (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Abbréviations : ASC = aire sous la courbe du profil d'activité du facteur VIII ; Cl = clairance ; $t_{1/2}$ = demie vie terminale ; V_{EE} = volume de distribution à l'état d'équilibre ; C_{max} = activité maximale du facteur VIII.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de NovoEight (50 UI/kg) selon l'âge - test chromogénique – Moyenne (DS)

Paramètre	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans	\geq 12 ans
	n = 14	n = 14	n = 33
Récupération corrigée (UI/dl)/(UI/kg)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
ASC ((UI*h)/dl)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
Cl (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{1/2}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{EE} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (UI/dl)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Temps de résidence moyen (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Abbréviations : ASC = aire sous la courbe du profil d'activité du facteur VIII ; Cl = clairance ; $t_{1/2}$ = demie vie terminale ; V_{EE} = volume de distribution à l'état d'équilibre ; C_{max} = activité maximale du facteur VIII.

Les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables entre les enfants de moins de 6 ans et ceux âgés de 6 à moins de 12 ans. Quelques différences dans les paramètres pharmacocinétiques de NovoEight ont été observées entre les enfants et les adultes. La clairance plus élevée et la $t_{1/2}$ plus courte observées chez les enfants par rapport aux patients adultes présentant une hémophilie A peuvent être en partie dues à un volume plasmatique par kilogramme de poids corporel plus élevé chez les patients plus jeunes.

Une étude pharmacocinétique à dose unique (50 UI/kg) a été menée chez 35 patients hémophiles (âgés de 18 ans ou plus) appartenant à différentes catégories d'indice de masse corporelle (IMC). La concentration maximale (C_{max}) et l'exposition totale (ASC) augmentent quand l'IMC augmente, ce qui

indique que des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patients en insuffisance pondérale (IMC <18,5 kg/m²) ainsi que chez les patients obèses (IMC ≥30 kg/m²), voir rubrique 4.2.

Table 6 Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de NovoEight (50 UI/kg) selon la catégorie de l'IMC^a – test chronométrique en un temps - Moyenne (DS)

Paramètre PK	Insuffisance pondérale n=5	Corpulence normale n=7	Surpoids n=8	Obésité de classe I n=7	Obésité de classe II/III n=7
Récupération corrigée (UI/dl)/(UI/kg)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3) ^b	2,6 (0,3)
ASC ((UI*h)/dl)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
Cl (ml/h/kg)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
t _{1/2} (h)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V _{EE} (ml/kg)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C _{max} (UI/dl)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Temps de résidence moyen (h)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

^a Classe d'IMC : Insuffisance pondérale : IMC < 18,5 kg/m²; Corpulence normale : IMC 18,5-24,9 kg/m²; Surpoids : IMC 25-29,9 kg/m²; Obésité de classe I : IMC 30-34,9 kg/m²; Obésité de classe II/III : IMC ≥ 35 kg/m².

^b Sur la base de 6 patients uniquement.

Table 7 Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de NovoEight (50 UI/kg) selon la catégorie de l'IMC^a – test chromogénique - Moyenne (DS)

Paramètre PK	Insuffisance pondérale n=5	Corpulence normale n=7	Surpoids n=9	Obésité de classe I n=7	Obésité de classe II/III n=7
Récupération corrigée (UI/dl)/(UI/kg)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
ASC ((UI*h)/dl)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
Cl (ml/h/kg)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
t _{1/2} (h)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)
V _{EE} (ml/kg)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C _{max} (UI/dl)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Temps de résidence moyen (h)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

^a Classe d'IMC : Insuffisance pondérale : IMC < 18,5 kg/m²; Corpulence normale : IMC 18,5-24,9 kg/m²; Surpoids : IMC 25-29,9 kg/m²; Obésité de classe I : IMC 30-34,9 kg/m²; Obésité de classe II/III : IMC ≥ 35 kg/m².

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Chlorure de sodium
L-histidine
Saccharose
Polysorbate 80
L-méthionine
Chlorure de calcium dihydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Solvant :

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

À conserver 30 mois au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pendant la durée de conservation, le produit peut être gardé :

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum
- ou**
- à une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Une fois que le produit a été retiré du réfrigérateur, il ne doit plus y être replacé.

Indiquer le début de conservation et la température de conservation sur l'emballage extérieur.

Après reconstitution :

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant :

- 24 heures entre 2°C et 8°C
- 4 heures à 30°C, pour un produit conservé pendant une période unique de 9 mois maximum à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- 4 heures à une température ne dépassant pas 40°C, pour un produit conservé pendant une période unique de 3 mois maximum à une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C)

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser ce qui est mentionnée ci-dessus, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Tout produit reconstitué non utilisé conservé à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) ou à une température ne dépassant pas 40°C pendant plus de 4 heures doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Pour la conservation à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) ou à une température ne dépassant pas 40°C et les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque emballage de NovoEight 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI et 3 000 UI poudre et solvant pour solution injectable contient :

- 1 flacon en verre (type I) avec poudre et bouchon (caoutchouc chlorobutyle)
- 1 adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution
- 1 seringue préremplie de 4 ml de solvant avec valve antiretour (polypropylène), un piston (caoutchouc bromobutyle) et un capuchon de seringue avec un bouchon (bromobutyle)
- 1 tige de piston (polypropylène).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

NovoEight doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni dans la seringue. Après reconstitution, la solution est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules visibles.

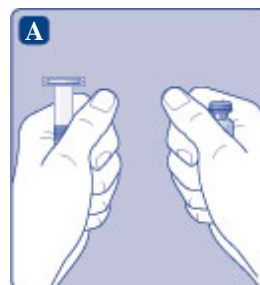
Un dispositif de perfusion (tubulure et aiguille papillon), des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements seront également nécessaires. Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage de NovoEight.

Toujours utiliser une technique aseptique.

Reconstitution

A)

Sortir le flacon, l'adaptateur pour flacon et la seringue préremplie de l'emballage. Laisser la tige du piston dans l'emballage sans la toucher. Amener le flacon et la seringue préremplie à température ambiante. Pour ce faire, tenez-les dans vos mains jusqu'à ce qu'ils vous paraissent aussi chauds que vos mains. Ne pas utiliser une autre méthode pour réchauffer le flacon et la seringue préremplie.



B)

Retirer la capsule en plastique du flacon. Si la capsule en plastique est défectueuse ou manquante, ne pas utiliser le flacon. Essuyer le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon stérile imbibé d'alcool et le laisser sécher quelques secondes à l'air libre avant utilisation.



C)

Retirer le papier de protection de l'adaptateur pour flacon. Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, ne pas utiliser l'adaptateur pour flacon. Ne pas retirer l'adaptateur pour flacon de la capsule de protection avec vos doigts.



D)
Retourner la capsule de protection et fixer l'adaptateur au flacon. Une fois attaché, ne pas retirer l'adaptateur du flacon.

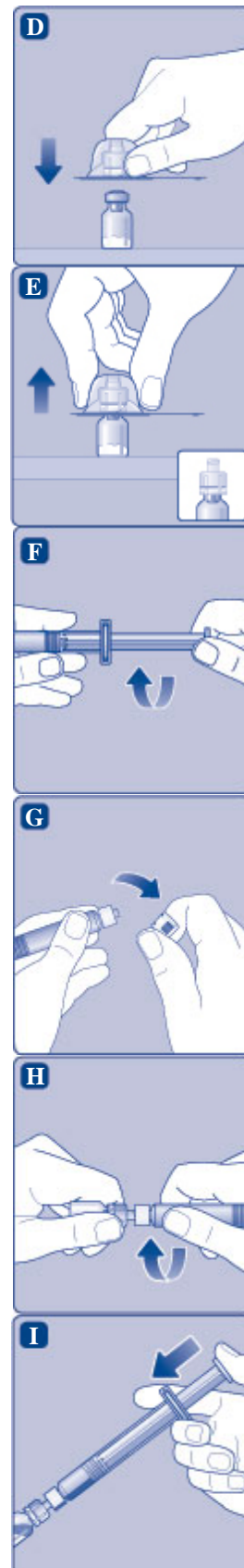
E)
Appuyer légèrement sur la capsule de protection à l'aide de votre pouce et de votre index, comme indiqué sur le schéma. Retirer la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.

F)
Saisir la tige du piston par l'extrémité large et la visser immédiatement à la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre dans le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir.

G)
Retirer le capuchon de la seringue préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède. Ne pas toucher l'extrémité de la seringue sous le capuchon.

H)
Visser solidement la seringue préremplie sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à sentir une résistance.

I)
Maintenir la seringue préremplie légèrement inclinée avec le flacon dirigé vers le bas. Appuyer sur la tige du piston afin d'injecter la totalité du solvant dans le flacon.



J)

Maintenir la tige du piston enfoncée et agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas secouer le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.



Il est recommandé d'utiliser NovoEight immédiatement après reconstitution. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

Si une dose plus importante est nécessaire, répéter les étapes A à J à l'aide de flacons, adaptateurs pour flacon et seringues préremplies supplémentaires.

Administration de la solution reconstituée

K)

Maintenir la tige du piston entièrement enfoncée. Retourner la seringue avec le flacon. Arrêter d'appuyer sur la tige du piston et la laisser revenir en place toute seule pendant que la seringue se remplit de solution reconstituée. Tirer légèrement la tige du piston vers le bas afin de transférer la solution reconstituée dans la seringue.

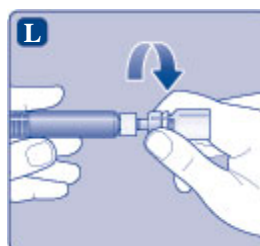


Si vous n'avez besoin que d'une partie du contenu du flacon, utiliser les graduations de la seringue pour mesurer la quantité de solution reconstituée à retirer, conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.

Tout en maintenant le flacon retourné, tapoter doucement la seringue afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut. Pousser lentement sur la tige du piston jusqu'à l'élimination de toutes les bulles d'air.

L)

Dévisser l'adaptateur du flacon.



NovoEight est maintenant prêt pour l'injection. Rechercher un site d'injection adapté et injecter lentement NovoEight dans la veine en 2 à 5 minutes.

Élimination

Après injection, éliminer de manière sécuritaire la solution de NovoEight inutilisée, la seringue avec le dispositif de perfusion, le flacon avec l'adaptateur et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien.

Ne pas les jeter avec les déchets ménagers ordinaires.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NovoEight 250 UI
EU/1/13/888/001

NovoEight 500 UI
EU/1/13/888/002

NovoEight 1 000 UI
EU/1/13/888/003

NovoEight 1 500 UI
EU/1/13/888/004

NovoEight 2 000 UI
EU/1/13/888/005

NovoEight 3 000 UI
EU/1/13/888/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 novembre 2013

Date du dernier renouvellement : 30 juillet 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

BioReliance Ltd
Todd Campus, West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0XA
Royaume-Uni

Novo Nordisk US Bio Production Inc.
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII (ADNr) de coagulation humain)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de NovoEight contient environ 62,5 UI de facteur VIII (ADNr) de coagulation humain, turoctocog alfa, après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé à :

- température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum **ou**
- une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum

Date de sortie du réfrigérateur : _____ Conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Conservé entre 30°C et 40°C __

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/888/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoEight 250 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoEight 250 UI, poudre pour solution injectable

turoctocog alfa

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII (ADNr) de coagulation humain)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de NovoEight contient environ 125 UI de facteur VIII (ADNr) de coagulation humain, turoctocog alfa, après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé à :

- température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum **ou**
- une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum

Date de sortie du réfrigérateur : _____ Conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Conservé entre 30°C et 40°C __

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/888/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoEight 500 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoEight 500 UI, poudre pour solution injectable

turoctocog alfa

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII (ADNr) de coagulation humain)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de NovoEight contient environ 250 UI de facteur VIII (ADNr) de coagulation humain, turoctocog alfa, après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé à :

- température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum **ou**
- une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum

Date de sortie du réfrigérateur : _____ Conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Conservé entre 30°C et 40°C __

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/888/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoEight 1 000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoEight 1 000 UI, poudre pour solution injectable

turoctocog alfa

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII (ADNr) de coagulation humain)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de NovoEight contient environ 375 UI de facteur VIII (ADNr) de coagulation humain, turoctocog alfa, après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé à :

- température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum **ou**
- une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum

Date de sortie du réfrigérateur : _____ Conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Conservé entre 30°C et 40°C __

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/888/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoEight 1 500 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoEight 1 500 UI, poudre pour solution injectable

turoctocog alfa

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 500 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII (ADNr) de coagulation humain)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de NovoEight contient environ 500 UI de facteur VIII (ADNr) de coagulation humain, turoctocog alfa, après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé à :

- température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum **ou**
- une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum

Date de sortie du réfrigérateur : _____ Conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Conservé entre 30°C et 40°C __

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/888/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoEight 2 000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoEight 2 000 UI, poudre pour solution injectable

turoctocog alfa

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoEight 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII (ADNr) de coagulation humain)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de NovoEight contient environ 750 UI de facteur VIII (ADNr) de coagulation humain, turoctocog alfa, après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant dans une seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler

Pendant le stockage, le produit peut être conservé à :

- température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum **ou**
- une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum

Date de sortie du réfrigérateur : _____ Conservé à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ __ Conservé entre 30°C et 40°C __

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/888/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoEight 3 000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoEight 3 000 UI, poudre pour solution injectable

turoctocog alfa

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 000 UI

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour NovoEight

Chlorure de sodium à 9 mg/ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

NovoEight 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
NovoEight 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

turoctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain (ADNr))

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NovoEight et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoEight ?
3. Comment utiliser NovoEight ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoEight ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NovoEight et dans quel cas est-il utilisé ?

NovoEight contient le principe actif turoctocog alfa, un facteur VIII de coagulation humain. Le facteur VIII est une protéine naturellement présente dans le sang qui aide à la formation du caillot.

NovoEight est utilisé pour le traitement et la prévention des saignements chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) et peut être utilisé à tout âge.

Chez les patients présentant une hémophilie A, le facteur VIII est absent ou ne fonctionne pas correctement. NovoEight remplace ce « facteur VIII » défectueux ou manquant et aide ainsi le sang à former un caillot au site du saignement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoEight ?

N'utilisez jamais NovoEight :

- si vous êtes allergique au principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster.

N'utilisez pas NovoEight si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser NovoEight.

Dans de rares cas, vous pouvez développer une réaction anaphylactique (réaction allergique grave et soudaine) à NovoEight. Les signes précoces d'une réaction allergique sont : éruption cutanée, urticaire, papules, démangeaisons généralisées, gonflement de la langue et des lèvres, difficultés pour respirer, respiration sifflante, oppression dans la poitrine, sensation de malaise général et vertiges.

Si l'un de ces symptômes survient, arrêtez immédiatement l'injection et contactez votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que votre saignement n'est pas contrôlé par la dose que vous recevez, car ce phénomène peut avoir différentes causes. Certains patients traités par ce médicament peuvent développer des anticorps contre le facteur VIII (également appelés inhibiteurs du facteur VIII). Les inhibiteurs du facteur VIII rendent NovoEight moins efficace dans la prévention ou le contrôle d'un saignement. Si ce phénomène survient, vous aurez peut-être besoin d'une plus forte dose de NovoEight ou d'un autre médicament pour contrôler votre saignement. N'augmentez pas la dose totale de NovoEight pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin. Vous devez informer votre médecin si vous avez déjà été traité par un facteur VIII, en particulier si vous avez développé des inhibiteurs, car il existe un risque de réapparition de l'inhibiteur qui peut être plus élevé.

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec NovoEight, informez-en immédiatement votre médecin.

Autres médicaments et NovoEight

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NovoEight n'a aucun effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

NovoEight contient du sodium

Chaque flacon reconstitué contient 30,5 mg de sodium (composant principal du sel de table/cuisine). Ceci équivaut à 1,5 % de l'apport nutritionnel maximal en sodium recommandé pour un adulte. Informez votre médecin si vous suivez un régime contrôlé en sodium.

3. Comment utiliser NovoEight ?

Le traitement par NovoEight sera initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une hémophilie A. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin calculera votre dose pour vous. Elle dépendra de votre poids et de l'indication du médicament.

Prévention des saignements

La dose habituelle de NovoEight se situe entre 20 et 50 unités internationales (UI) par kg de poids corporel. L'injection est administrée tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez les patients les plus jeunes, des injections plus fréquentes ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Traitement des saignements

La dose de NovoEight est calculée en fonction de votre poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux de facteur VIII à atteindre dépendra de la localisation et de la sévérité du saignement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

NovoEight peut être utilisé chez les enfants de tout âge. Chez les enfants de moins de 12 ans, des doses plus fortes ou des injections plus fréquentes peuvent être nécessaires. Les adolescents (âgés de plus de 12 ans) peuvent utiliser la même dose que les adultes.

Comment administrer NovoEight

NovoEight s'administre par une injection dans une veine. Voir « Instructions d'utilisation de NovoEight » pour plus d'informations.

Si vous avez utilisé plus de NovoEight que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de NovoEight que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital.

Si vous oubliez d'utiliser NovoEight

Vous devez contacter votre médecin si vous avez oublié une dose et ne savez pas comment la compenser.

Si vous arrêtez d'utiliser NovoEight

Si vous arrêtez d'utiliser NovoEight, il est possible que vous ne soyez plus protégé contre les saignements ou qu'un saignement en cours ne s'arrête pas. N'arrêtez pas votre traitement par NovoEight sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-après peuvent survenir avec ce médicament.

Si des réactions allergiques (réactions anaphylactiques) soudaines et graves surviennent (très rare), l'injection doit être immédiatement interrompue. Vous devez contacter votre médecin immédiatement si l'un des symptômes précoces suivants apparaît :

- difficulté pour respirer, essoufflement ou respiration sifflante
- oppression dans la poitrine
- gonflement des lèvres et de la langue
- éruption cutanée, urticaire, papules ou démangeaisons généralisées
- vertiges ou perte de connaissance
- pression artérielle basse (peau pâle et froide, fréquence cardiaque rapide).

Les symptômes graves, notamment les difficultés pour respirer ou de déglutition et une rougeur ou un gonflement du visage ou des mains, nécessitent un traitement d'urgence.

Si vous souffrez d'une réaction allergique grave, votre médecin changera peut-être votre médicament.

Chez les enfants non préalablement traités par des produits de facteur VIII, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est très fréquent (chez plus d'un patient sur 10) ; en revanche, chez les patients ayant été préalablement traités par un produit de facteur VIII (pendant plus de 150 jours), le risque est peu fréquent (moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs chez vous ou

chez votre enfant, le traitement pourrait cesser d'être efficace et vous ou votre enfant pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- tests sanguins montrant des modifications du fonctionnement du foie
- réactions (rougeur et démangeaisons) autour du site d'injection du médicament.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients non préalablement traités par un produit de facteur VIII

- rougeur de la peau
- inflammation de la veine
- saignement dans les espaces articulaires
- saignement dans le tissu musculaire
- toux
- rougeur autour du site où vous avez placé le cathéter
- vomissements.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- sensation de fatigue
- mal de tête
- vertiges
- troubles du sommeil (insomnie)
- fréquence cardiaque rapide
- pression artérielle augmentée
- éruption cutanée
- fièvre
- sensation de chaleur
- raideur des muscles
- douleur des muscles
- douleur des bras et des jambes
- gonflement des jambes et des pieds
- maladie articulaire
- bleus
- attaque cardiaque

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents sont identiques à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NovoEight ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur les étiquettes du flacon et de la seringue préremplie après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Avant reconstitution, la poudre de NovoEight peut être conservée :

- à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pendant une période unique de 9 mois maximum
- **ou**
- à une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C) pendant une période unique de 3 mois maximum.

Ne remettez pas NovoEight au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

Notez la date de début de la conservation et la température de conservation de NovoEight sur l'emballage.

NovoEight doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution de NovoEight reconstituée, elle doit être utilisée dans :

- les 24 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C
- les 4 heures si elle est conservée à $\leq 30^{\circ}\text{C}$, pour un produit conservé pendant une période unique de 9 mois maximum à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)
- les 4 heures à une température ne dépassant pas 40°C , pour un produit conservé pendant une période unique de 3 mois maximum à une température supérieure à la température ambiante (entre 30°C et 40°C).

Conservez le produit reconstitué dans le flacon. S'il n'est pas utilisé immédiatement, il est possible que le médicament ne soit plus stérile et entraîne une infection. Ne conservez pas la solution sans l'avis de votre médecin.

La poudre dans le flacon est de couleur blanche à légèrement jaune. N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.

La solution reconstituée sera limpide à légèrement opalescente. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou si elle contient des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NovoEight

- La substance active est le turoctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain (ADNr)). Chaque flacon de NovoEight contient nominaleme nt 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 UI de turoctocog alfa.
- Les autres composants sont la L-histidine, le saccharose, le polysorbate 80, le chlorure de sodium, la L-méthionine, le chlorure de calcium dihydraté, l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique.
- Les composants du solvant sont le chlorure de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Après reconstitution avec le solvant fourni (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)), la solution injectable préparée contient respectivement 62,5, 125, 250, 375, 500 ou 750 UI de turoctocog alfa par ml (à savoir 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 UI en fonction de la concentration de turoctocog alfa).

Qu'est-ce que NovoEight et contenu de l'emballage extérieur

NovoEight se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque emballage de NovoEight contient un flacon de poudre blanche à légèrement jaune, une seringue préremplie de 4 ml de solution limpide et incolore, une tige de piston et un adaptateur pour flacon.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation de NovoEight

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CES INSTRUCTIONS AVANT D'UTILISER NOVOEIGHT.

NovoEight est fourni sous forme de poudre. Avant l'injection (administration), il doit être reconstitué à l'aide du solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La solution reconstituée de NovoEight doit être injectée dans votre veine (injection intraveineuse). Le matériel contenu dans cet emballage est conçu pour reconstituer et injecter NovoEight.

Vous aurez également besoin d'un dispositif de perfusion (tubulure et aiguille papillon), de tampons stériles imbibés d'alcool, de compresses de gaze et de pansements. Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage de NovoEight.

N'utilisez pas le matériel sans avoir été préalablement formé par votre médecin ou infirmier/ère.

Lavez-vous toujours les mains et vérifiez que l'espace qui vous entoure est propre.

Lorsque vous préparez et injectez le médicament directement dans une veine, il est important **d'utiliser une technique propre et sans germe (aseptique)**. Une technique incorrecte peut introduire des germes susceptibles d'infecter le sang.

N'ouvrez le matériel que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser.

N'utilisez pas le matériel s'il est tombé ou s'il a été endommagé. Utilisez plutôt un emballage neuf.

N'utilisez pas le matériel après la date de péremption. Utilisez plutôt un emballage neuf. La date de péremption est imprimée après « EXP » sur l'emballage extérieur, sur le flacon, sur l'adaptateur pour flacon et sur la seringue préremplie.

N'utilisez pas le matériel si vous soupçonnez une contamination. Utilisez plutôt un emballage neuf.

Ne jetez aucun élément avant d'avoir injecté la solution reconstituée.

Le matériel est à usage unique.

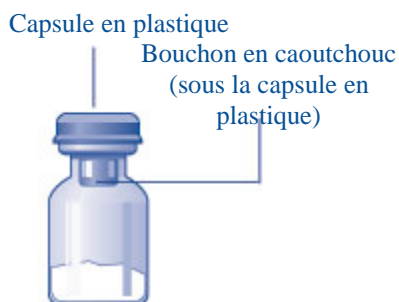
Contenu

L'emballage contient :

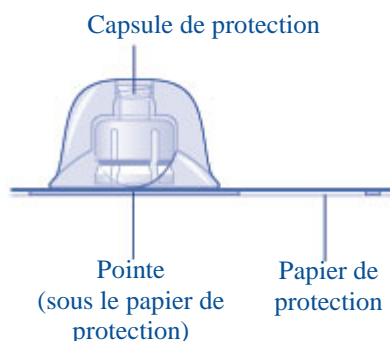
- 1 flacon contenant la poudre de NovoEight
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 tige de piston (placée sous la seringue)

Vue d'ensemble

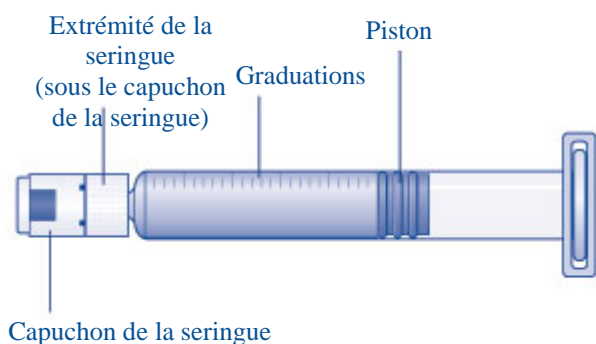
Flacon contenant la poudre de NovoEight



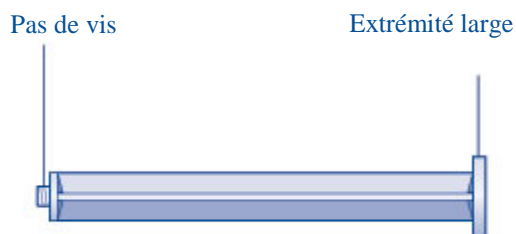
Adaptateur pour flacon



Seringue préremplie de solvant

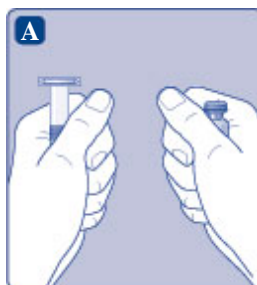





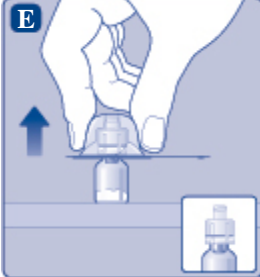
Tige du piston

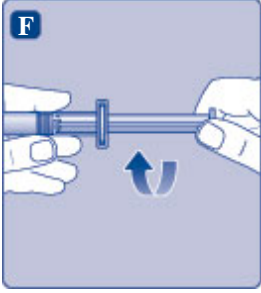
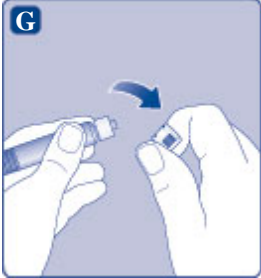




1. Préparez le flacon et la seringue

- **Prenez le nombre d'emballages de NovoEight dont vous avez besoin.**
- **Vérifiez la date de péremption.**
- **Vérifiez le nom, le dosage et la couleur** de l'emballage pour vous assurer qu'il contient le bon produit.
- **Lavez-vous les mains** et séchez-les correctement à l'aide d'une serviette propre ou à l'air libre.
- Sortez le flacon, l'adaptateur pour flacon et la seringue préremplie de l'emballage. **Laissez la tige du piston dans l'emballage sans la toucher.**
- **Amenez le flacon et la seringue préremplie à température ambiante.** Pour ce faire, tenez-les dans vos mains jusqu'à ce qu'ils vous paraissent aussi chauds que vos mains.
- **N'utilisez pas une autre méthode**



<p>pour réchauffer le flacon et la seringue préremplie.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Retirez la capsule en plastique du flacon. Si la capsule en plastique est défectueuse ou manquante, n'utilisez pas le flacon. • Essuyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon stérile imbibé d'alcool et laissez-le sécher quelques secondes à l'air libre avant utilisation pour assurer une stérilité optimale. • Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc avec vos doigts en raison du risque de transfert de germes. 	
<p>2. Fixez l'adaptateur pour flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le papier de protection de l'adaptateur pour flacon. <p>Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, n'utilisez pas l'adaptateur pour flacon.</p> <p>Ne retirez pas l'adaptateur pour flacon de la capsule de protection avec vos doigts. Si vous touchez la pointe de l'adaptateur pour flacon, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Placez le flacon sur une surface plane et solide. • Retournez la capsule de protection et fixez l'adaptateur au flacon. <p>Une fois attaché, ne retirez pas l'adaptateur du flacon.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Appuyez légèrement sur la capsule de protection à l'aide de votre pouce et de votre index, comme indiqué sur le schéma. <p>Retirez la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.</p> <p>Ne soulevez pas l'adaptateur du flacon lorsque vous retirez la capsule de protection.</p>	
<p>3. Fixez la tige du piston sur la seringue</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Saisissez la tige du piston par l'extrémité large et retirez-la de l'emballage. Ne touchez pas les côtés ou le pas de vis de la tige du piston. Si vous touchez les côtés ou le pas de vis, vous risquez de transférer des germes de vos doigts. • Vissez immédiatement la tige du piston à la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre dans le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon de la seringue préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède. • Ne touchez pas l'extrémité de la seringue sous le capuchon. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes de vos doigts. <p>Si le capuchon de la seringue est défectueux ou manquant, n'utilisez pas la seringue préremplie.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Vissez solidement la seringue préremplie sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. 	
<p>4. Reconstituez la poudre avec le solvant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenez la seringue préremplie légèrement inclinée avec le flacon dirigé vers le bas. • Appuyez sur la tige du piston afin d'injecter la totalité du solvant dans le flacon. 	

- **Maintenez la tige du piston enfoncée et agitez** doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Ne secouez pas le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.

- **Vérifiez la solution reconstituée.** Elle doit être limpide à légèrement opalescente (légèrement trouble). **Si vous remarquez des particules visibles ou une décoloration, ne l'utilisez pas.** Utilisez plutôt un emballage neuf.



Il est recommandé d'utiliser NovoEight immédiatement après sa reconstitution. En effet, si ce n'est pas le cas, il est possible que le médicament ne soit plus stérile et entraîne une infection.

Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution de NovoEight reconstituée, elle doit être utilisée dans les 4 heures si elle est conservée à température ambiante ou à une température ne dépassant pas 40°C et dans les 24 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C. Conservez le produit reconstitué dans le flacon.

Ne congelez pas la solution de NovoEight reconstituée et ne la conservez pas dans des seringues.

Ne conservez pas la solution sans l'avis de votre médecin.

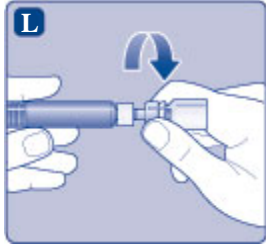
Conservez la solution de NovoEight reconstituée à l'abri de la lumière.



Si votre dose nécessite l'utilisation de plusieurs flacons, répétez les étapes **A** à **J** à l'aide de flacons, adaptateurs pour flacon et seringues préremplies supplémentaires jusqu'à atteindre la dose requise.

- **Maintenez la tige du piston entièrement enfoncée.**
- **Retournez la seringue** avec le flacon.
- **Arrêtez d'appuyer sur la tige du piston et laissez-la revenir en place** toute seule pendant que la seringue se remplit de solution reconstituée.
- **Tirez légèrement la tige du piston vers le bas** afin de transférer la solution reconstituée dans la seringue.
- **Si vous n'avez besoin que d'une partie du contenu du flacon, utilisez les graduations de la seringue pour mesurer la quantité de solution reconstituée que vous retirez, conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.**



<p>Si, à n'importe quel moment, une trop grande quantité d'air entre dans la seringue, réinjectez l'air dans le flacon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout en maintenant le flacon retourné, tapotez doucement la seringue afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut. • Poussez lentement la tige du piston jusqu'à l'élimination de toutes les bulles d'air. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dévissez l'adaptateur du flacon. • Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes. 	
<p>5. Injectez la solution reconstituée</p> <p>NovoEight est désormais prêt à être injecté dans votre veine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injectez la solution reconstituée conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère. • Injectez lentement en 2 à 5 minutes. • Ne mélangez NovoEight avec aucun autre médicament ou solution pour perfusion intraveineuse. <p>Injection de NovoEight via un connecteur de sécurité pour cathéter intraveineux (IV)</p> <p>Attention : la seringue préremplie est en verre et conçue pour être compatible avec un connecteur luer-lock standard. Certains connecteurs de sécurité avec des pointes internes ne sont pas compatibles avec la seringue préremplie. Cette incompatibilité pourrait entraver l'administration du médicament et/ou endommager le connecteur de sécurité.</p> <p>Injection de la solution via un dispositif pour accès veineux central (DAVC) tel qu'un cathéter veineux central ou une chambre implantable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisez une technique propre et sans germe (aseptique). Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère pour une utilisation adéquate de votre connecteur et de votre DAVC. • L'injection dans un DAVC peut nécessiter l'utilisation d'une seringue stérile en plastique de 10 ml pour le retrait de la solution reconstituée. Cela doit être réalisé tout de suite après l'étape J. • Si la tubulure du DAVC doit être rincée avant ou après l'injection de NovoEight, utilisez une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml. 	
<p>Élimination</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après l'injection, éliminez de manière sécuritaire la solution de NovoEight inutilisée, la seringue avec 	

le dispositif de perfusion, le flacon avec son adaptateur et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien.

Ne les jetez pas avec les déchets ménagers ordinaires.



Ne désassemblez pas le matériel avant l'élimination.

Ne réutilisez pas le matériel.