

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoSeven 1 mg (50 KUI), poudre et solvant pour solution injectable
NovoSeven 2 mg (100 KUI), poudre et solvant pour solution injectable
NovoSeven 5 mg (250 KUI), poudre et solvant pour solution injectable
NovoSeven 8 mg (400 KUI), poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NovoSeven 1 mg (50 KUI)

NovoSeven se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant 1 mg d'éptacog alfa (activé) par flacon (correspondant à 50 KUI/flacon).

NovoSeven 2 mg (100 KUI)

NovoSeven se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant 2 mg d'éptacog alfa (activé) par flacon (correspondant à 100 KUI/flacon).

NovoSeven 5 mg (250 KUI)

NovoSeven se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant 5 mg d'éptacog alfa (activé) par flacon (correspondant à 250 KUI/flacon).

NovoSeven 8 mg (400 KUI)

NovoSeven se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant 8 mg d'éptacog alfa (activé) par flacon (correspondant à 400 KUI/flacon).

1 KUI correspond à 1 000 UI (Unités Internationales).

eptacog alfa (activé) est un facteur de coagulation VIIa recombinant (rFVIIa), ayant une masse moléculaire d'environ 50 000 daltons, produit dans des cellules rénales de hamsters nouveaux-nés (cellules BHK) par la technique de l'ADN recombinant.

Après reconstitution, le produit contient 1 mg/ml d'éptacog alfa (activé) lorsqu'il est reconstitué avec le solvant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche lyophilisée. Solvant : solution limpide et incolore. La solution reconstituée a un pH approximatif de 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NovoSeven est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants :

- chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 Unités Bethesda (UB)
- chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible

- chez les patients ayant une hémophilie acquise
- chez les patients ayant un déficit congénital en FVII
- chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec une absence de réponse antérieure ou actuelle, aux transfusions plaquettaires, ou lorsque les plaquettes ne sont pas rapidement disponibles.

Hémorragie du post-partum sévère

NovoSeven est indiqué dans le traitement des hémorragies du post-partum sévères lorsque les utérotoniques sont insuffisants pour obtenir une réponse hémostatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.

Lors de la prise en charge d'une hémorragie du post-partum sévère, il convient d'obtenir l'avis multidisciplinaires d'experts. En plus des obstétriciens, cela inclut des anesthésistes, des spécialistes de soins intensifs et/ou des hématologues. Les pratiques courantes de prise en charge doivent rester appliquées, en fonction des besoins individuels de chaque patiente. Le maintien d'une concentration en fibrinogène et d'une numération plaquettaire adéquates est recommandé afin d'optimiser les bénéfices du traitement par NovoSeven.

Posologie

Hémophilie A ou B avec inhibiteurs ou susceptible de présenter une forte réponse anamnesticque

Dose

NovoSeven doit être administré dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel. Après la dose initiale de NovoSeven, d'autres injections peuvent être nécessaires. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée.

Population pédiatrique

L'expérience clinique actuelle ne permet pas d'établir de différence générale entre le dosage chez les enfants et les adultes, bien que les enfants aient une clairance plus rapide que les adultes. En conséquence, des doses plus importantes de rFVIIa peuvent être nécessaires chez les enfants pour atteindre des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes (voir rubrique 5.2).

Intervalle entre les doses

L'intervalle entre les doses est initialement de 2 à 3 heures pour obtenir l'hémostase.

Si la poursuite du traitement est nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être progressivement augmenté, lorsqu'une hémostase efficace est atteinte, à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.

Episodes hémorragiques mineurs à modérés (y compris traitement à domicile)

Un traitement précoce a démontré son efficacité dans le traitement des saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux mineurs à modérés. Deux schémas posologiques peuvent être recommandés :

- 1) Deux à trois injections de 90 µg par kg de poids corporel administrées à trois heures d'intervalle. Si un traitement supplémentaire est nécessaire, une dose additionnelle de 90 µg par kg de poids corporel peut être administrée.
- 2) Une injection unique de 270 µg par kg de poids corporel.

La durée du traitement à domicile ne doit pas dépasser 24 heures. La poursuite du traitement à domicile ne peut être envisagée qu'après la consultation du centre de traitement de l'hémophilie.

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'administration d'une dose unique de 270 µg par kg de poids corporel chez les patients âgés.

Episodes hémorragiques graves

Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel est recommandée et peut être administrée au cours du trajet vers l'hôpital où le patient est traité habituellement. La dose suivante varie en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie. La fréquence des doses initiales sera de toutes les deux heures jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être augmenté à 3 heures pendant 1 à 2 jours. Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. Un épisode hémorragique majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines mais le traitement peut être poursuivi au-delà si l'état clinique le nécessite.

Procédure invasive/intervention chirurgicale

Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel devra être administrée immédiatement avant l'intervention. La dose devra être répétée 2 heures plus tard puis à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24 à 48 heures en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention chirurgicale majeure, le traitement devra être poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle entre les doses pourra ensuite être augmenté jusqu'à 6 à 8 heures pendant encore 2 semaines.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, les patients peuvent être traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à cicatrisation.

Hémophilie acquise

Dose et intervalle entre les doses

NovoSeven doit être administré dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel. Après la dose initiale de NovoSeven, d'autres injections peuvent être réalisées si nécessaire. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée.

L'intervalle entre les doses est initialement de 2 à 3 heures. Lorsque l'hémostase est atteinte, l'intervalle entre les doses peut être augmenté progressivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.

Déficit en facteur VII

Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses

La fourchette de doses recommandée chez les adultes et les enfants pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 15 à 30 µg par kg de poids corporel toutes les 4 à 6 heures jusqu'à l'obtention de l'hémostase. La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque individu.

Population pédiatrique

L'expérience clinique limitée concernant la prophylaxie à long terme a été recueillie dans la population pédiatrique de moins de 12 ans, présentant un phénotype clinique sévère (voir la rubrique 5.1).

La dose et la fréquence des injections pour la prophylaxie doivent être basées sur la réponse clinique et adaptées à chaque individu.

Thrombasthénie de Glanzmann

Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses

La dose recommandée pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 90 µg (entre 80 et 120 µg) par kg de poids corporel toutes les deux heures (1,5 à 2,5 heures). Un minimum de trois doses doit être administré pour garantir une hémostase efficace. L'administration en bolus est recommandée car un manque d'efficacité peut apparaître avec la perfusion continue.

Chez les patients répondeurs, les plaquettes constituent le traitement de première intention de la thrombasthénie de Glanzmann.

Hémorragie du post-partum sévère

Dose et fréquence entre les doses

Les doses recommandées pour le traitement des hémorragies sont de 60 à 90 µg par kg de poids corporel administré en bolus intraveineux. Le pic d'activité coagulante est attendu au bout de 10 minutes. Une seconde dose peut être administrée en fonction de la réponse clinique de chaque patiente. Il est recommandé, en cas de réponse hémostatique insuffisante, d'administrer une seconde dose après 30 minutes.

Mode d'administration

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

Administrer la solution en bolus intraveineux sur 2 à 5 minutes.

Surveillance du traitement – analyses biologiques

Le traitement par NovoSeven ne nécessite pas de surveillance particulière. La sévérité de l'hémorragie et la réponse clinique à l'administration de NovoSeven doivent guider l'adaptation posologique.

Après l'administration de rFVIIa, le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activée (TCA) diminuent mais aucune corrélation n'a été démontrée entre le TQ et le TCA et l'efficacité clinique du rFVIIa.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux protéines de souris, de hamster ou protéines bovines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans les conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement d'un événement thrombotique ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven.

Ces situations peuvent se voir chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, une blessure par écrasement, une septicémie ou une CIVD. En raison du risque de complications thromboemboliques, il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire, chez les patients atteints d'une maladie hépatique, chez les patients en situation post-opératoire, chez les femmes enceintes ou en péripartum, chez les nouveaux-nés, ou chez les patients ayant un risque d'évènements thromboemboliques ou d'une CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement avec NovoSeven devra être mesuré en fonction du risque de survenue de ces complications.

En cas d'hémorragie du post-partum sévère et de grossesse, les conditions cliniques (accouchement, hémorragie sévère, transfusion, CIVD, chirurgie/interventions invasives et coagulopathie) sont des

facteurs connus contribuant au risque thromboembolique ; et en particulier le risque thromboembolique veineux associé à l'administration de NovoSeven (voir rubrique 4.8).

Étant donné que NovoSeven, facteur de coagulation VIIa recombinant, peut contenir des traces d'IgG de souris, d'IgG bovines et d'autres protéines résiduelles de la culture (protéines de hamster et de sérum bovin), les patients traités par le produit peuvent développer avec une faible probabilité une hypersensibilité à ces protéines. Dans de tels cas, un traitement antihistaminique par voie IV devra être discuté.

Si des réactions allergiques ou de type anaphylactique surviennent, l'administration devra être arrêtée immédiatement. En cas de choc, un traitement médical standard devra être instauré. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité. Si de tels symptômes surviennent, le patient devra être informé de la nécessité d'arrêter immédiatement l'utilisation du produit et de contacter son médecin.

En cas d'hémorragies majeures, le produit doit être administré à l'hôpital, de préférence dans un centre spécialisé dans le traitement des hémophiles avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs VIII ou IX ou, en cas d'impossibilité, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.

Si l'hémorragie n'est pas contrôlée, une hospitalisation est indispensable. Les patients/personnes soignantes doivent rapporter dès que possible toutes les utilisations de NovoSeven au médecin ou à l'hôpital assurant le suivi.

Il est nécessaire de contrôler le temps de Quick et l'activité coagulante du facteur VII chez les patients ayant un déficit en facteur VII, avant et après l'administration de NovoSeven. Si l'activité du facteur VIIa n'atteint pas le taux attendu ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée après traitement aux doses recommandées, une formation d'anticorps peut être suspectée et la recherche d'anticorps doit être entreprise. Des cas de thrombose ont été rapportés chez des patients ayant un déficit en facteur VII et recevant du NovoSeven au cours d'une opération chirurgicale mais le risque de thrombose chez les patients ayant un déficit en facteur VII et traités par NovoSeven n'est pas connu (voir rubrique 5.1).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, ce qui indique qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

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

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

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven et des concentrés de facteurs de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée des concentrés de complexes prothrombiques, activés ou non, doit être évitée.

Il a été rapporté que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention chirurgicale chez les hémophiles, surtout lors de chirurgies orthopédiques et lors d'interventions dans des zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. Les antifibrinolytiques sont également utilisés pour réduire les pertes de sang chez les femmes souffrant d'une hémorragie du post-partum. L'expérience dont on dispose concernant l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique et du rFVIIa est, toutefois, limitée.

D'après une étude non clinique (voir rubrique 5.3), il n'est pas recommandé d'associer le rFVIIa au rFXIII. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'interaction entre le rFVIIa et le rFXIII.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NovoSeven durant la grossesse. L'utilisation du rFVIIa au cours d'un nombre limité de grossesses dans les indications approuvées n'a apparemment révélé aucun effet délétère du rFVIIa sur la grossesse ou pour le fœtus / nouveau-né. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le rFVIIa est excrété dans le lait maternel. Le passage du rFVIIa dans le lait n'a pas été étudié chez les animaux. La décision de poursuivre/d'arrêter l'allaitement ou de poursuivre/d'arrêter le traitement avec NovoSeven doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par NovoSeven chez la femme.

Fertilité

Les données issues des études non cliniques ainsi que celles recueillies après commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du rFVIIa sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont : diminution de la réponse thérapeutique, pyrexie, rash, événements thromboemboliques veineux, prurit et urticaire. Ces réactions sont rapportées comme peu fréquentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau résumé des réactions indésirables

Le tableau 1 répertorie les réactions indésirables observées lors des essais cliniques et les réactions rapportées spontanément (après commercialisation). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité. Les réactions indésirables rapportées uniquement après commercialisation (c'est-à-dire en dehors des essais cliniques) sont présentées avec une fréquence « indéterminée ».

Les essais cliniques réalisés chez 484 patients (comprenant 4 297 épisodes hémorragiques traités) présentant une hémophilie A ou B, une hémophilie acquise, un déficit en facteur VII ou une thrombasthénie de Glanzmann ont montré que les réactions indésirables sont fréquentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$). Le nombre total d'épisodes traités dans les essais cliniques étant inférieur à 10 000, la plus faible fréquence possible de réactions indésirables qui peut être attribuée est rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$).

Les réactions indésirables les plus fréquentes sont la pyrexie et le rash (peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$). Les réactions indésirables les plus graves comprennent les événements thromboemboliques veineux (peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et les événements thromboemboliques artériels (rare : $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$).

Les fréquences des réactions indésirables graves et non graves sont listées selon les classes de systèmes d'organes.

Tableau 1 Réactions indésirables issues des essais cliniques et réactions indésirables spontanément rapportées (post-commercialisation)

Classe de système d'organe MedDRA	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1,000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		<ul style="list-style-type: none"> - Coagulation intravasculaire disséminée (voir rubrique 4.4) - Résultats d'analyses biologiques liés, y compris des taux élevés de D-dimères et des taux diminués d'AT (voir rubrique 4.4) - Coagulopathie 	
Affections gastro-intestinales		<ul style="list-style-type: none"> - Nausées 	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse thérapeutique diminuée* - Pyrexie 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection dont douleur au site d'injection 	
Affections du système immunitaire		<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité (voir rubriques 4.3 et 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction anaphylactique
Investigations		<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des produits de dégradation de la fibrine - Augmentation de l'alanine aminotransférase, des phosphatases alcalines, de la lactate déshydrogénase et de la prothrombine 	
Affections du système nerveux		<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête 	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> - Rash (y compris dermatite allergique et rash érythémateux) - Prurit et urticaire 		<ul style="list-style-type: none"> - Rougeur - Angioœdème
Affections vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, thrombose au site I.V., embolie pulmonaire, événements thromboemboliques hépatiques y compris thrombose de la veine porte, thrombose veineuse rénale, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et ischémie intestinale) 	<ul style="list-style-type: none"> - Événements thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, occlusion artérielle cérébrale, accident vasculaire cérébral, thrombose artérielle rénale, ischémie périphérique, thrombose artérielle périphérique et ischémie intestinale) - Angine de poitrine 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombus intracardiaque

*Un manque d'efficacité (réponse thérapeutique diminuée) a été rapporté. Il est essentiel que le schéma posologique de NovoSeven soit conforme à la posologie recommandée dans la rubrique 4.2.

Description de certains effets indésirables

Formation d'anticorps inhibiteurs

Après la commercialisation, aucun cas d'apparition d'anticorps inhibiteurs dirigés contre NovoSeven ou le facteur VII n'a été rapporté chez les patients ayant une hémophilie A ou B. Le développement d'anticorps inhibiteurs de NovoSeven a été rapporté dans un registre observationnel après commercialisation de patients ayant un déficit congénital en FVII.

Dans les études cliniques réalisées chez les patients ayant un déficit en facteur VII, la formation d'anticorps dirigés contre NovoSeven et le facteur VII est la seule réaction indésirable rapportée (fréquence : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)). Dans certains cas, les anticorps ont présenté un effet inhibiteur *in vitro*. Les facteurs de risque présents qui auraient pu contribuer à la formation d'anticorps incluaient : traitement antérieur par plasma humain et/ou par concentré de facteur VII plasmatique, mutation sévère du gène du facteur VII et surdosage de NovoSeven. Une recherche d'anticorps anti-facteur VII devra être réalisée chez les patients ayant un déficit en facteur VII traités par NovoSeven (voir rubrique 4.4).

Événements thromboemboliques artériels et veineux

Lorsque NovoSeven est administré chez des patients en dehors des indications approuvées, les événements thromboemboliques artériels sont fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Une augmentation du risque d'événements thromboemboliques artériels (voir tableau : Affections vasculaires) (5,6 % chez les patients traités par NovoSeven versus 3,0 % chez les patients traités avec un placebo) a été mise en évidence dans une méta-analyse de données poolées issues d'études contrôlées versus placebo réalisées en dehors des indications actuellement approuvées dans différentes situations cliniques. Dans chacune de ces études les caractéristiques des patients étaient différentes, donc les profils de risques sous-jacents étaient différents.

La sécurité et l'efficacité de NovoSeven n'ont pas été établies en dehors des indications approuvées, en conséquence NovoSeven ne devra pas être utilisé.

Les événements thromboemboliques peuvent conduire à un arrêt cardiaque.

Autres populations particulières

Patients présentant une hémophilie acquise

Les études cliniques réalisées chez 61 patients ayant une hémophilie acquise, comprenant 100 épisodes de traitement, ont montré que certaines réactions indésirables ont été rapportées plus fréquemment (1 % sur la base des épisodes de traitement) : événements thromboemboliques artériels (occlusion artérielle cérébrale, accident vasculaire cérébral), événements thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), angine de poitrine, nausées, pyrexie, rash érythémateux et augmentation des taux des produits de dégradation de la fibrine.

Femmes présentant une hémorragie du post-partum sévère

Dans un essai clinique randomisé ouvert, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 2 des 51 patientes traitées par une dose unique de NovoSeven (dose médiane de 58 µg/kg) et chez aucune des 33 patientes non traitées par NovoSeven ; aucun événement thromboembolique artériel n'a été rapporté dans les deux groupes.

Dans 4 études non interventionnelles, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 3 des 358 (0,8 %) patientes traitées par NovoSeven (dose médiane comprise entre 63 et 105 µg/kg) et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 1 (0,3 %) patiente traitée par NovoSeven.

Concernant les facteurs connus contribuant au risque thromboembolique associé à la grossesse et à l'hémorragie du post-partum sévère, voir rubrique 4.4.

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

Les toxicités limitant la dose de NovoSeven n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

Quatre cas de surdosage ont été rapportés chez des patients hémophiles en 16 ans. La seule complication rapportée en rapport avec un surdosage était une légère augmentation transitoire de la pression artérielle chez un patient de 16 ans ayant reçu 24 mg de rFVIIa au lieu de 5,5 mg.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez les patients atteints d'une hémophilie acquise ou d'une thrombasthénie de Glanzmann.

Chez les patients ayant un déficit en facteur VII chez lesquels la dose recommandée est de 15 à 30 µg/kg de rFVIIa, un épisode de surdosage a été associé à un événement thrombotique (accident vasculaire cérébral occipital) chez un homme âgé (> 80 ans) traité avec 10 à 20 fois la dose recommandée. Par ailleurs, l'apparition d'anticorps dirigés contre NovoSeven et le facteur VII a été associée à un surdosage chez un patient atteint d'un déficit en facteur VII.

La posologie ne doit pas être intentionnellement augmentée au-delà des doses recommandées du fait de l'absence d'information sur le risque supplémentaire que cela pourrait entraîner.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : facteurs de coagulation sanguine, code ATC : B02BD08

Mécanisme d'action

NovoSeven contient du facteur de coagulation VII activé recombinant. Le mécanisme d'action comprend la liaison du facteur VIIa au facteur tissulaire exposé. Ce complexe va activer le facteur IX en facteur IXa et le facteur X en facteur Xa, qui permet la transformation initiale de faibles quantités de prothrombine en thrombine. La thrombine provoque l'activation des plaquettes et des facteurs V et VIII au niveau du site de la lésion et conduit à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine. Les doses pharmacologiques de NovoSeven activent le facteur X directement à la surface des plaquettes activées situées sur le site de la lésion, indépendamment du facteur tissulaire. Il en résulte une transformation de la prothrombine en quantités importantes de thrombine indépendamment du facteur tissulaire.

Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique du facteur VIIa est à l'origine d'une formation locale accrue de facteur Xa, thrombine et fibrine.

Le temps nécessaire pour atteindre le pic d'activité coagulante après l'administration de NovoSeven était d'environ 10 minutes chez les sujets sains et les patients atteints d'hémophilie.

Chez les patients souffrant d'affections sous-jacentes les prédisposant à une CIVD, un risque théorique de développement d'une activation systémique du système de coagulation ne peut pas être totalement exclu.

Efficacité et sécurité clinique

Déficit congénital en FVII

Dans un registre observationnel (F7HAEM-3578) incluant des patients présentant un déficit congénital en FVII, la dose médiane utilisée en prophylaxie long terme des épisodes hémorragiques chez 22 enfants (de moins de 12 ans) présentant un déficit en FVII et un phénotype clinique sévère était de 30 µg/kg (allant de 17 µg/kg à 200 µg/kg ; la dose la plus souvent utilisée était de 30 µg/kg chez 10 patients) avec une fréquence médiane de 3 injections par semaine (allant de 1 à 7 ; la fréquence d'injection la plus souvent rapportée était de 3 fois par semaine chez 13 patients).

Dans le même registre, 3 patients sur les 91 ayant subi une intervention chirurgicale ont présenté des événements thromboemboliques.

Thrombasthénie de Glanzmann

Un registre observationnel (F7HAEM-3521) a inclus 133 patients présentant une thrombasthénie de Glanzmann traités par NovoSeven. Pour le traitement des 333 épisodes hémorragiques, la dose médiane par injection était de 90 µg/kg (allant de 28 à 450 µg/kg). Lors de 157 interventions chirurgicales, NovoSeven a été utilisé à la dose médiane de 92 µg/kg (jusqu'à 270 µg/kg). Le traitement par NovoSeven, seul ou en association à des antifibrinolytiques et/ou des plaquettes, a été défini comme efficace lorsque le saignement était arrêté pendant au moins 6 heures. Les taux d'efficacité étaient de 81 % et 82 % respectivement chez les patients présentant ou non une absence de réponse aux transfusions plaquettaires et de 77 % et 85 % respectivement chez les patients présentant un statut sérologique d'anticorps positif ou négatif. Le statut sérologique positif indique une réponse positive à au moins une administration.

Hémorragie du post-partum sévère

L'efficacité et la sécurité de NovoSeven ont été évaluées chez 84 femmes présentant une hémorragie du post-partum sévère dans le cadre d'un essai clinique multicentrique ouvert. Les patientes ont été randomisées, soit pour un traitement avec une dose unique de 60 µg/kg de NovoSeven (en plus des soins standards ; N = 42), soit pour un traitement de référence (soins standards seuls ; N = 42), après échec des utérotoniques (sulprostone). Les groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques et de traitement de l'hémorragie du post-partum avant la randomisation. Le fibrinogène et l'acide tranexamique faisaient partie des soins standards. Des informations sur l'utilisation du fibrinogène/acide tranexamique étaient disponibles pour environ 57 % des patientes du groupe NovoSeven et 43 % des patientes du groupe de référence. Parmi ceux-ci, environ 40 % des patientes des deux groupes ont reçu du fibrinogène et/ou de l'acide tranexamique. Il a été considéré que l'hémorragie avait cessé (c'est-à-dire le succès du traitement) si le débit de la perte sanguine estimé avait diminué à moins de 50 ml par 10 minutes dans les 30 minutes suivant la randomisation. Si l'hémorragie n'était pas contrôlée ou réfractaire, des procédures invasives étaient envisagées.

Dans l'analyse primaire, moins de femmes du groupe NovoSeven (21 vs 35) ont subi au moins une procédure d'embolisation et/ou de ligature par rapport au groupe de référence, ce qui correspond à une réduction relative statistiquement significative de 40 % du risque pour le groupe NovoSeven par rapport au groupe de référence (risque relatif = 0,60 (intervalle de confiance à 95% : 0,43 - 0,84 ; p = 0,0012)).

Dans le groupe de référence, 8 des 42 patientes ont reçu NovoSeven tardivement, à titre de traitement compassionnel, dans le but d'éviter une hystérectomie d'hémostase, ce qui a réussi dans 2 cas.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sujets sains

Distribution, élimination et linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du rFVIIa ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VII, chez 35 sujets sains caucasiens et japonais dans une étude d'escalade de dose. Les sujets ont été stratifiés en fonction du sexe et du groupe ethnique et ont reçu des doses de rFVIIa de 40, 80 et 160 µg par kg de poids corporel (3 doses chacun) et/ou placebo. Les propriétés pharmacocinétiques étaient similaires quels que soient le sexe et le groupe ethnique.

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre allait de 130 à 165 ml/kg, les valeurs moyennes de la clairance allaient de 33,3 à 37,2 ml/h×kg.

La demi-vie moyenne terminale allait de 3,9 à 6,0 heures.

Les profils pharmacocinétiques obtenus étaient dose-dépendant.

Hémophilie A et B avec inhibiteurs

Distribution, élimination et linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du rFVIIa ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VIIa, chez 12 enfants (2 à 12 ans) et 5 adultes au stade non-hémorragique.

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 196 ml/kg chez les enfants versus 159 ml/kg chez les adultes.

La clairance moyenne était approximativement 50 % supérieure chez les enfants par rapport à la clairance chez l'adulte (78 versus 53 ml/h×kg), alors que la demi-vie terminale moyenne était évaluée à 2,3 heures dans les deux groupes. La clairance semble liée à l'âge, en conséquence la clairance chez les jeunes patients peut être augmentée de plus de 50 %.

Le profil dose-dépendant a été démontré chez les enfants pour les doses testées de 90 et 180 µg par kg de poids corporel, en accord avec les résultats antérieurs obtenus pour de plus faibles doses (17,5 à 70 µg/kg de rFVIIa).

Déficit en facteur VII

Distribution et élimination

Au niveau cinétique, aucune différence significative entre les doses uniques de 15 et 30 µg par kg de poids corporel de rFVIIa n'a été retrouvée concernant les paramètres indépendants de la dose suivants : volume de distribution à l'équilibre (280 à 290 ml/kg), demi-vie (2,82 à 3,11 h), clairance corporelle totale (70,8 à 79,1 ml/h×kg) et temps de résidence moyen (3,75 à 3,80 h).

La récupération plasmatique moyenne *in vivo* a été approximativement de 20 %.

Thrombasthénie de Glanzmann

La pharmacocinétique de NovoSeven chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann n'a pas été étudiée mais devrait être comparable à la pharmacocinétique observée chez les patients ayant une hémophilie A ou B.

Hémorragie post-partum sévère

La pharmacocinétique de NovoSeven chez les patientes présentant une hémorragie du post-partum sévère n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Tous les résultats des essais de sécurité préclinique étaient liés à l'effet pharmacologique du rFVIIa.

Dans un modèle cardiovasculaire avancé chez le singe cynomolgus, un effet synergique potentiel d'un traitement associant le rFXIII au rFVIIa a entraîné une amplification des propriétés pharmacologiques (thrombose et décès), en dépit d'une dose moins élevée que celle utilisée lorsque chacun des deux médicaments est administré séparément.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium dihydraté

Glycylglycine

Polysorbate 80

Mannitol

Saccharose

Méthionine

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solvant

Histidine

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

NovoSeven ne doit pas être mélangé à des liquides de perfusion ou administré en goutte-à-goutte.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du produit dans l'emballage destiné à la vente est de 3 ans lorsque le produit est conservé à une température ne dépassant pas 25°C.

En flacon

Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 6 heures à 25°C et pendant 24 heures à 5°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant son utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La solution reconstituée doit être conservée dans le flacon.

En seringue (50 ml de polypropylène) en milieu hospitalier uniquement

La reconstitution doit avoir lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées par un personnel dûment formé. Dans ces conditions, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C dans une seringue de 50 ml (en polypropylène). Si la seringue n'est pas utilisée immédiatement, les conditions de conservation avant son utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et la durée de conservation après reconstitution ne doit pas être supérieure à celle indiquée ci-dessus.

6.4 Précautions particulières de conservation

- Conserver la poudre et le solvant à une température ne dépassant pas 25°C.
- Conserver la poudre et le solvant à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Pour les conditions de conservation du produit reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le solvant de NovoSeven est fourni dans une seringue préremplie. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

L'emballage de NovoSeven 1 mg (50 KUI)/NovoSeven 2 mg (100 KUI) contient

- 1 flacon (2 ml) de poudre blanche pour solution injectable
- 1 seringue préremplie (3 ml) de solvant pour la reconstitution
- 1 tige de piston
- 1 adaptateur pour flacon, avec un filtre à particules intégré, d'un diamètre de pores de 25 micromètres.

L'emballage de NovoSeven 5 mg (250 KUI)/NovoSeven 8 mg (400 KUI) contient

- 1 flacon (12 ml) de poudre blanche pour solution injectable
- 1 seringue préremplie (10 ml) de solvant pour la reconstitution
- 1 tige de piston
- 1 adaptateur pour flacon, avec un filtre à particules intégré, d'un diamètre de pores de 25 micromètres.

Flacon : flacon en verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle recouvert d'une capsule en aluminium. Le flacon fermé est muni d'une capsule protectrice inviolable amovible en polypropylène.

Seringue préremplie : cylindre en verre de type I comportant une base en polypropylène et un piston en caoutchouc bromobutyle. Le capuchon de la seringue permettant une fermeture étanche et inviolable est constitué de caoutchouc bromobutyle et de polypropylène.

Tige de piston : en polypropylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le solvant de NovoSeven est fourni dans une seringue préremplie. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Les procédures de manipulation sont décrites ci-dessous.

Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie

Toujours utiliser des techniques respectant les conditions d'asepsie.

Reconstitution

- Le flacon de poudre de NovoSeven et la seringue préremplie de solvant doivent être à température ambiante au moment de la reconstitution. Retirer la capsule en plastique du flacon. Si la capsule est défectueuse ou manquante, ne pas utiliser le flacon. Nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon stérile imbibé d'alcool et le laisser sécher quelques secondes avant utilisation. Ne pas toucher le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.
- Retirer le papier de protection de l'adaptateur pour flacon. Ne pas sortir l'adaptateur pour flacon de sa capsule de protection. Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, ne pas utiliser l'adaptateur pour flacon. Retourner la capsule de protection, et placer l'adaptateur pour flacon sur le flacon. Presser légèrement la capsule de protection avec le pouce et l'index. Retirer la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.
- Visser la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre sur le piston à l'intérieur de la seringue préremplie jusqu'à sentir une résistance. 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 de la seringue. Si le capuchon de la seringue est défectueux ou manquant, ne pas utiliser la seringue préremplie.
- Visser fermement la seringue préremplie sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à sentir une résistance. Tenir la seringue préremplie légèrement inclinée avec le flacon placé vers le bas. Appuyer sur la tige du piston pour injecter la totalité du solvant dans le flacon. Maintenir la tige du piston enfoncée et agiter doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas secouer le flacon, car cela entraînerait la formation de mousse.

Si une dose plus importante est nécessaire, répéter la procédure avec des flacons, seringues préremplies et adaptateurs pour flacons supplémentaires.

La solution reconstituée de NovoSeven est incolore et doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle est limpide avant d'être injectée.

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

Administration

- Maintenir la tige du piston complètement enfoncée. Retourner la seringue avec le flacon. Arrêter de pousser la tige du piston et la laisser revenir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue. Tirer la tige du piston légèrement vers le bas pour transférer la solution mélangée dans la seringue.
- Tout en maintenant le flacon retourné, tapoter délicatement la seringue pour laisser les bulles d'air remonter à la surface. Pousser la tige du piston lentement jusqu'à ce que toutes les bulles

d'air aient disparu.

Si toute la dose n'est pas nécessaire, utiliser la graduation sur la seringue pour mesurer la quantité de solution mélangée à retirer.

- Dévisser le flacon de son adaptateur.
- NovoSeven est maintenant prêt pour l'injection. Localiser un site d'injection approprié et injecter lentement NovoSeven dans une veine sur une période de 2 à 5 minutes sans retirer l'aiguille du site d'injection.

Jeter le matériel utilisé. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Procédure pour le mélange du contenu de plusieurs flacons pour usage hospitalier uniquement :

Au cours des études in vitro, la stabilité chimique et physique du produit après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C dans une seringue de 50 ml (en polypropylène). La compatibilité avec le produit a été démontrée pour un système constitué d'une seringue de 50 ml (en polypropylène), d'un tube à perfusion de 2 mètres (en polyéthylène) et de filtres en ligne de porosité comprise entre 0.2 et 5 micromètres.

Mélange du contenu de plusieurs flacons (pour usage hospitalier uniquement) :

- Toutes les étapes doivent être effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées par du personnel dûment formé.
- S'ils ne sont pas reconstitués, combinés ou utilisés selon les recommandations, les durées et conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
- Utiliser un adaptateur pour flacon
- Reconstituer le produit comme décrit ci-dessus dans la rubrique *Reconstitution*. Dévisser la seringue vide de l'adaptateur pour flacon et assurer la fixation de l'adaptateur au flacon contenant le produit reconstitué.
- Répéter la procédure autant de fois qu'il y a de flacons supplémentaires, seringues préremplies et adaptateurs pour flacons.
- Prélever environ 5 ml d'air stérile dans la seringue de 50 ml (en polypropylène). Visser la seringue sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à sentir une résistance. Tenir la seringue légèrement inclinée avec le flacon dirigé vers le bas. Pousser doucement la tige du piston pour injecter un peu d'air dans le flacon. Retourner la seringue avec le flacon au-dessus pour pouvoir collecter le contenu du flacon dans la seringue.
- Répéter la procédure ci-dessus avec autant de flacons contenant le produit reconstitué que nécessaire pour obtenir le volume souhaité dans la seringue.
- L'utilisation d'un filtre en ligne avec une porosité comprise entre 0.2 et 5 micromètres doit être garantie pour l'administration. La seringue, le tube de perfusion et le filtre en ligne doivent être exempts d'air avant l'administration.
- La seringue contenant le produit reconstitué est maintenant prête pour l'administration à l'aide d'un pousse seringue marquée CE (compatible avec une seringue de 50 ml).
- Le pousse seringue ne doit être utilisé que par du personnel hospitalier qualifié.

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

NovoSeven 1 mg (50 KUI)

EU/1/96/006/008

NovoSeven 2 mg (100 KUI)

EU/1/96/006/009

NovoSeven 5 mg (250 KUI)

EU/1/96/006/010

NovoSeven 8 mg (400 KUI)

EU/1/96/006/011

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

Date de première autorisation : 23 février 1996

Date de dernier renouvellement : 09 février 2006

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. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE 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. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danemark

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 PSUR 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 actualités 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 de pharmacovigilance 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**Étui extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoSeven 1 mg
Poudre et solvant pour solution injectable
eptacog alfa (activé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

eptacog alfa (activé) 1 mg/flacon (50 KUI/flacon), 1 mg/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, polysorbate 80, mannitol, saccharose, méthionine, histidine, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque boîte contient :
1 flacon de poudre
1 seringue préremplie de solvant avec une tige de piston à part
1 adaptateur pour flacon pour la reconstitution

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Pour administration en dose unique
L'administration doit être réalisée de préférence immédiatement après la reconstitution
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 à une température ne dépassant pas 25°C
Ne pas congeler
À conserver 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. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/006/008

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

NovoSeven 1 mg

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**

Étiquette du flacon de poudre

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoSeven 1 mg
Poudre pour solution injectable
eptacog alfa (activé)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour injection en dose unique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

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

Étiquette de la seringue préremplie de solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour NovoSeven

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Étui extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoSeven 2 mg
Poudre et solvant pour solution injectable
eptacog alfa (activé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

eptacog alfa (activé) 2 mg/flacon (100 KUI/flacon), 1 mg/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, polysorbate 80, mannitol, saccharose, méthionine, histidine, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque boîte contient :
1 flacon de poudre
1 seringue préremplie de solvant avec une tige de piston à part
1 adaptateur pour flacon pour la reconstitution

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Pour administration en dose unique.
L'administration doit être réalisée de préférence immédiatement après la reconstitution
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 à une température ne dépassant pas 25°C
Ne pas congeler
À conserver 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. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/006/009

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

NovoSeven 2 mg

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**

Étiquette du flacon de poudre

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoSeven 2 mg
Poudre pour solution injectable
eptacog alfa (activé)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour injection en dose unique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

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

Étiquette de la seringue préremplie de solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour NovoSeven

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Étui extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoSeven 5 mg
Poudre et solvant pour solution injectable
eptacog alfa (activé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

eptacog alfa (activé) 5 mg/flacon (250 KUI/flacon), 1 mg/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, polysorbate 80, mannitol, saccharose, méthionine, histidine, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque boîte contient :
1 flacon de poudre
1 seringue préremplie de solvant avec une tige de piston à part
1 adaptateur pour flacon pour la reconstitution

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Pour administration en dose unique.
L'administration doit être réalisée de préférence immédiatement après la reconstitution
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 à une température ne dépassant pas 25°C
Ne pas congeler
À conserver 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. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/006/010

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

NovoSeven 5 mg

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**

Étiquette du flacon de poudre

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoSeven 5 mg
Poudre pour solution injectable
eptacog alfa (activé)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour injection en dose unique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mg

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

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

Étiquette de la seringue préremplie de solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour NovoSeven

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Étui extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoSeven 8 mg
Poudre et solvant pour solution injectable
eptacog alfa (activé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

eptacog alfa (activé) 8 mg/flacon (400 KUI/flacon), 1 mg/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, polysorbate 80, mannitol, saccharose, méthionine, histidine, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque boîte contient :
1 flacon de poudre
1 seringue préremplie de solvant avec une tige de piston à part
1 adaptateur pour flacon pour la reconstitution

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Pour administration en dose unique.
L'administration doit être réalisée de préférence immédiatement après la reconstitution
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 à une température ne dépassant pas 25°C
Ne pas congeler
À conserver 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. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/006/011

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

NovoSeven 8 mg

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**

Étiquette du flacon de poudre

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoSeven 8 mg
Poudre pour solution injectable
eptacog alfa (activé)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour injection en dose unique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8 mg

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

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

Étiquette de la seringue préremplie de solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour NovoSeven

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8 ml

6. AUTRES

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

NovoSeven 1 mg (50 KUI), poudre et solvant pour solution injectable
NovoSeven 2 mg (100 KUI), poudre et solvant pour solution injectable
NovoSeven 5 mg (250 KUI), poudre et solvant pour solution injectable
NovoSeven 8 mg (400 KUI), poudre et solvant pour solution injectable

eptacog alfa (activé)

Veillez lire attentivement cette notice avant l'injection 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 NovoSeven et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoSeven ?
3. Comment utiliser NovoSeven ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoSeven ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Au dos de cette notice : Instructions pour l'utilisation de NovoSeven

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

NovoSeven est un facteur de coagulation du sang. Il agit en participant à la constitution du caillot sanguin au niveau du site de l'hémorragie lorsque les facteurs de coagulation de l'organisme ne sont pas fonctionnels.

NovoSeven est destiné au traitement des hémorragies et à la prévention des saignements excessifs suite à une intervention chirurgicale ou à tout autre traitement important. Un traitement précoce avec NovoSeven réduit l'importance et la durée de vos saignements. Il agit dans tous les types de saignements, y compris les saignements au niveau des articulations. Cela permet de réduire le nombre d'hospitalisations et de jours d'absence du travail et de l'école.

Il est utilisé chez certains groupes de patients :

- Si vous êtes *né hémophile* et ne répondez pas normalement au traitement par facteurs VIII ou IX
- Si vous avez une *hémophilie acquise*
- Si vous avez un *déficit en facteur VII*
- Si vous avez une *thrombasthénie de Glanzmann* (trouble hémorragique) et ne pouvez pas être traité efficacement par transfusion plaquettaire, ou lorsque les plaquettes ne sont pas rapidement disponibles.

NovoSeven peut également vous être administré par un médecin pour traiter les saignements abondants après l'accouchement, même si vous ne présentez pas un trouble de la coagulation.

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

N'utilisez jamais NovoSeven

- Si vous êtes allergique à l'eptacog alfa (substance active de NovoSeven) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous êtes allergique aux protéines de souris, de hamster ou aux protéines bovines (telles que le lait de vache).
- ▶ Si l'une de ces situations s'applique à votre cas, n'utilisez pas NovoSeven. Parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Avant tout traitement avec NovoSeven, informez votre médecin en cas :

- D'intervention chirurgicale récente
 - De blessure par écrasement récente
 - De maladie responsable du rétrécissement des artères (athérosclérose)
 - D'augmentation du risque de formation de caillots sanguins (thrombose)
 - De maladie hépatique sévère
 - D'infection sanguine grave
 - De prédisposition à la *coagulation intravasculaire disséminée* (CIVD, un état caractérisé par la formation de caillots sanguins dans la circulation sanguine) qui doit être étroitement surveillée.
- ▶ Si l'une de ces situations s'applique à votre cas, signalez-le à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Autres médicaments et NovoSeven

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

N'utilisez pas NovoSeven en même temps qu'un concentré de complexes prothrombiques ou qu'un rFXIII. Si vous utilisez également un traitement par facteur VIII ou IX, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser NovoSeven.

L'expérience concernant l'utilisation simultanée de NovoSeven avec des médicaments appelés *antifibrinolytiques* (tels que l'acide aminocaproïque ou l'acide tranexamique) également utilisés pour réduire les saignements est limitée. Si vous prenez de tels médicaments, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser NovoSeven.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser NovoSeven.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe pas d'études concernant l'effet de NovoSeven sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il n'y a aucune raison médicale de penser que NovoSeven aurait une incidence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

NovoSeven contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NovoSeven ?

La poudre de NovoSeven doit être reconstituée avec son solvant et administrée dans une veine. Voir au dos de cette notice concernant les instructions détaillées d'utilisation.

Dans quel cas réaliser un auto-traitement

Commencez le traitement d'un saignement dès que possible, idéalement dans les 2 heures.

- En cas de saignement mineur à modéré, vous devez vous traiter vous-même dès que possible, idéalement à domicile.

- En cas de saignement sévère, vous devez contacter votre médecin. Les saignements sévères sont habituellement traités à l'hôpital et vous pouvez vous administrer vous-même la première dose de NovoSeven sur le trajet de l'hôpital.

Ne prolongez pas votre auto-traitement au-delà de 24 heures sans consulter votre médecin.

- Informez dès que possible votre médecin ou l'hôpital qui assure votre suivi lors de chaque utilisation de NovoSeven.
- Si le saignement n'est pas contrôlé dans les 24 heures, contactez votre médecin immédiatement. Une prise en charge à l'hôpital est habituellement nécessaire.

Dose

La première dose doit être administrée dès que possible après le début du saignement. Demandez à votre médecin quand utiliser les injections et combien de temps continuer à les utiliser.

La dose sera établie par votre médecin, en fonction de votre poids corporel, de votre état et du type de saignement.

Pour obtenir les meilleurs résultats, respectez attentivement la dose prescrite. Votre médecin peut modifier la dose.

Si vous êtes hémophile :

La dose habituelle est de 90 microgrammes par kilogramme de poids corporel ; vous pouvez répéter l'injection toutes les 2 à 3 heures jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé.

Votre médecin peut recommander une dose unique de 270 microgrammes par kilogramme de poids corporel. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 65 ans utilisant cette dose unique.

Si vous avez un déficit en facteur VII :

La fourchette de dose habituelle est de 15 à 30 microgrammes par kilogramme de poids corporel, lors de chaque injection.

Si vous avez une thrombasthénie de Glanzmann :

La dose habituelle est de 90 microgrammes (entre 80 et 120 microgrammes) par kilogramme de poids corporel, lors de chaque injection.

Si vous injectez une dose de NovoSeven supérieure à ce que vous auriez dû

Si vous injectez trop de NovoSeven, demandez immédiatement un avis médical.

Si vous oubliez une injection de NovoSeven

Si vous oubliez une injection, ou si vous voulez arrêter le traitement, demandez conseil 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.

Effets indésirables graves

Rares (*pouvant affecter jusqu'à 1 épisode de traitement sur 1 000*)

- Allergie, hypersensibilité ou réactions anaphylactiques. Les signes peuvent inclure : rashes cutanés, démangeaisons, rougeurs et urticaire ; respiration sifflante ou difficultés à respirer ; faiblesses ou vertiges ; gonflement important des lèvres ou de la gorge, ou au niveau du site d'injection.
- Caillots sanguins dans les artères du cœur (pouvant entraîner une crise cardiaque ou une angine de poitrine), dans le cerveau (pouvant entraîner un accident vasculaire cérébral) ou dans les intestins et les reins. Les signes peuvent inclure : douleur sévère dans la poitrine, essoufflement, confusion, difficultés pour parler ou bouger (paralysie) ou douleurs abdominales.

Peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 épisode de traitement sur 100*)

- Caillots sanguins dans les veines des poumons, des jambes, du foie, des reins ou au niveau du site d'injection. Les signes peuvent inclure : difficultés à respirer, gonflement rouge et douloureux de la jambe, et douleurs abdominales.
 - Manque d'efficacité ou diminution de la réponse au traitement.
- Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables graves, demandez immédiatement une assistance médicale. Précisez que vous utilisez NovoSeven.

Rappelez à votre médecin si vous avez déjà eu des réactions allergiques car vous pourriez avoir besoin d'être surveillé plus attentivement. Dans la plupart des cas de caillots sanguins, les patients présentaient une prédisposition aux troubles de la coagulation.

Autres effets indésirables rares

(*pouvant affecter jusqu'à 1 épisode de traitement sur 1 000*)

- Nausées (envie de vomir)
- Maux de tête
- Modifications des tests sanguins et hépatiques.

Autres effets indésirables peu fréquents

(*pouvant affecter jusqu'à 1 épisode de traitement sur 100*)

- Réactions cutanées allergiques incluant rash, démangeaisons et urticaires
- Fièvre.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 NovoSeven ?

- 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. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Conserver la poudre et le solvant à une température ne dépassant pas 25°C.
- Conserver la poudre et le solvant à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Après avoir mélangé la poudre et le solvant, utilisez NovoSeven en une seule fois pour éviter une infection. Si vous ne pouvez pas l'utiliser immédiatement après reconstitution, vous devez le conserver dans le flacon, avec l'adaptateur pour flacon et la seringue encore attachés, au réfrigérateur entre 2°C et 8°C pendant 24 heures maximum. Ne congelez pas la solution mélangée de NovoSeven et gardez-la à l'abri de la lumière. Ne conservez pas la solution sans demander conseil à votre médecin ou infirmier/ère.
- 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 NovoSeven

- La substance active est le facteur de coagulation VIIa recombinant (eptacog alfa activé).
- Les autres composants de la poudre sont le chlorure de sodium, le chlorure de calcium dihydraté, la glycylglycine, le polysorbate 80, le mannitol, le saccharose, la méthionine, l'acide

chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium. Les composants du solvant sont l'histidine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium, l'eau pour préparations injectables.

La poudre pour solution injectable contient : 1 mg/flacon (correspondant à 50 KUI/flacon), 2 mg/flacon (correspondant à 100 KUI/flacon), 5 mg/flacon (correspondant à 250 KUI/flacon) ou 8 mg/flacon (correspondant à 400 KUI/flacon).

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 1 mg d'eptacog alfa (activé).

1 KUI correspond à 1 000 UI (Unités Internationales).

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

Le flacon de poudre contient une poudre blanche et la seringue préremplie contient une solution limpide et incolore. La solution reconstituée est incolore. N'utilisez pas la solution reconstituée si vous remarquez qu'elle contient des particules ou qu'elle n'est pas incolore.

Chaque emballage de NovoSeven contient :

- 1 flacon de poudre blanche pour solution injectable
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue préremplie de solvant pour la reconstitution
- 1 tige de piston

Présentations : 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI) et 8 mg (400 KUI).

Veillez vous reporter à l'emballage extérieur pour connaître la présentation correspondante.

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'information

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 NovoSeven

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CES INSTRUCTIONS AVANT D'UTILISER NOVOSEVEN

NovoSeven est fourni sous forme de poudre. Avant l'injection (administration), il doit être reconstitué avec le solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution d'histidine. La solution reconstituée de NovoSeven doit être injectée dans votre veine (injection intraveineuse). Le matériel contenu dans cet emballage est destiné à la reconstitution et à l'injection de NovoSeven.

Vous aurez également besoin d'un dispositif d'administration (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 NovoSeven.

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.

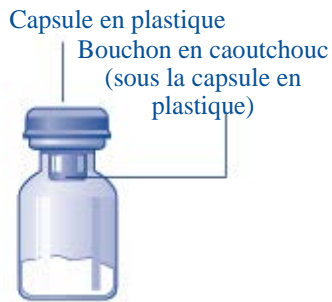
Contenu

L'emballage contient :

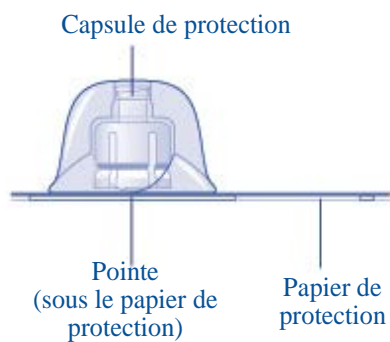
- 1 flacon contenant la poudre de NovoSeven
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 tige de piston (placée sous la seringue)

Vue d'ensemble

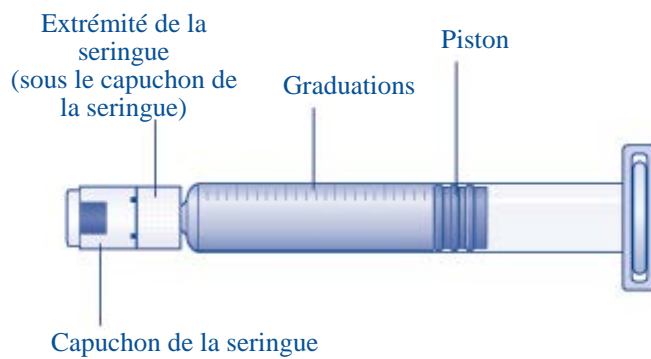
Flacon contenant la poudre de NovoSeven



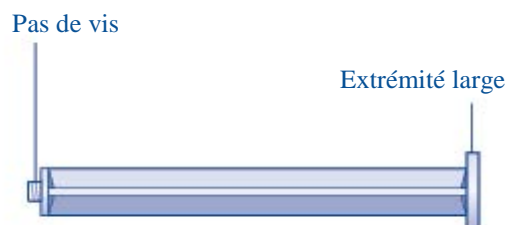
Adaptateur pour flacon



Seringue préremplie de solvant







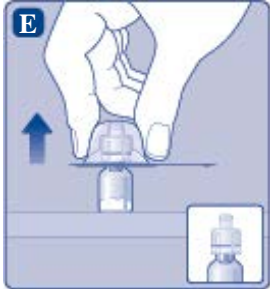
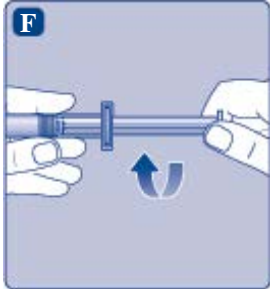

Tige du piston







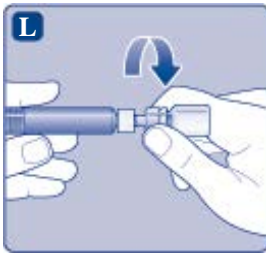
1. Préparez le flacon et la seringue

- Prenez le nombre d'emballages de NovoSeven dont vous avez besoin.

<ul style="list-style-type: none"> • 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 (ne dépassant pas 37°C). Vous pouvez pour cela les tenir dans vos mains jusqu'à ce qu'ils soient aussi chauds que vos mains. • N'utilisez pas une autre méthode pour réchauffer le flacon et la seringue préremplie. 	 <p>Illustration A shows two hands. The left hand holds a small vial with a white cap, and the right hand holds a syringe with a white plunger. Both are held in a way that suggests they are being inspected or prepared for use.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Retirez la capsule en plastique du flacon. Si la capsule 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 pendant 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>Illustration B shows a hand holding a vial. A blue arrow points upwards from the top of the vial, indicating the direction of the rubber stopper.</p>
<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 sa 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>	 <p>Illustration C shows a hand peeling a protective cap off an adapter. A blue arrow indicates the direction of the peeling motion.</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 pour flacon du flacon.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pressez légèrement la capsule de protection avec le pouce et l'index, comme indiqué. <p>Retirez la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.</p> <p>Ne soulevez pas l'adaptateur du flacon lors du retrait de la capsule de protection.</p>	
<p>3. Fixez la tige de 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. <p>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.</p>	
<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. <p>Ne touchez pas l'extrémité de la seringue sous le capuchon de la seringue. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</p> <p>Si le capuchon de la seringue est défait 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 sentir 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 placé vers le bas. • Appuyez sur la tige du piston pour injecter la totalité du solvant dans le flacon. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Maintenez la tige du piston enfoncée et agitez doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. <p>Ne secouez pas le flacon, car cela entraînerait la formation de mousse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez la solution reconstituée. Elle doit être incolore. Si vous remarquez des particules visibles ou que la solution mélangée n'est pas limpide, ne l'utilisez pas. Utilisez un emballage neuf à la place. 	
<p>Utilisez la solution reconstituée de NovoSeven en une seule fois pour éviter les infections.</p> <p>Si vous ne pouvez pas l'utiliser en une seule fois, voir la rubrique 5 <i>Comment conserver NovoSeven</i> de l'autre côté de cette notice. Ne conservez pas la solution reconstituée sans l'avis de votre médecin ou infirmier/ère.</p> <p>(I) Si votre dose nécessite plus d'un flacon, répétez les étapes A à J à l'aide de flacons, adaptateurs pour flacon et seringues préremplies supplémentaires jusqu'à atteindre la dose requise.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Maintenez la tige du piston complètement enfoncée. • Retournez la seringue avec le flacon. • Arrêtez d'appuyer sur la tige du piston et laissez-la revenir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Tirez légèrement la tige du piston vers le bas pour transférer la solution reconstituée dans la seringue. • Si vous n'avez besoin que d'une partie de la solution reconstituée, 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. • Si, à n'importe quel moment, il y a trop d'air dans la seringue, réinjectez l'air dans le flacon. • Tout en maintenant le flacon retourné, tapotez doucement la seringue pour laisser les bulles d'air remonter à la surface. • Poussez la tige du piston lentement jusqu'à ce que toutes les bulles d'air aient disparu. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dévissez l'adaptateur pour flacon et le flacon. • Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes. 	
<p>Injection de NovoSeven avec une seringue préremplie 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>Suivez les instructions d'utilisation du connecteur de sécurité. L'administration de la solution reconstituée au travers d'un connecteur de sécurité peut nécessiter son transfert préalable dans une seringue en plastique luer-lock stérile standard de 10 ml. Cela doit être réalisé tout de suite après l'étape J.</p>	
<p>5. Injectez la solution reconstituée</p> <p>NovoSeven est désormais prêt à être injecté dans votre veine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injectez la solution reconstituée comme expliqué par votre médecin ou votre infirmière. • Injectez lentement en 2 à 5 minutes. <p>Injection de la solution via un dispositif d'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.
- Si la tubulure du DAVC doit être rincée avant ou après l'injection de NovoSeven, utilisez une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml.

Élimination des déchets

- **Après l'injection, éliminez de manière sécurisée** la seringue avec le dispositif d'administration, le flacon avec l'adaptateur pour flacon, toute solution NovoSeven non utilisée et les autres déchets comme expliqué par votre médecin ou votre infirmière.
- Ne les jetez pas avec les ordures ménagères ordinaires.



Ne désassemblez pas le matériel avant de le jeter.

Ne réutilisez pas le matériel.