ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NovoSeven 1,2 mg (60 KUI) - poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Eptacog alfa (activé) 1,2 mg/flacon (correspondant à 60 KUI/flacon)
Une KUI est égale à 1 000 UI (Unités internationales)

Eptacog alfa (activé) est un facteur de coagulation VIIa recombinant, ayant une masse moléculaire d'environ 50 000 daltons, produit par génie génétique à partir de cellules rénales de hamsters nouveau-nés (cellules BHK).

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 0,6 mg d'eptacog alfa (activé).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES 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 anamnestique 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 anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

<u>*Posologie*</u>

Hémophilie A ou B avec inhibiteurs ou hémophilie acquise

<u>Dose</u>
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.

<u>Intervalle entre les doses</u>
L'intervalle entre les doses sera 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 ambulatoire)
Un traitement précoce dans le service de traitement ambulatoire avec une dose de 90 µg par kg de poids corporel a été efficace pour traiter les saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux mineurs à modérés. Une à trois doses ont été administrées à trois heures d'intervalle pour obtenir l'hémostase et une dose supplémentaire a été donnée pour le maintien de l'hémostase. La durée du traitement ambulatoire ne doit pas dépasser 24 heures.

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 ou 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.

Intervention chirurgicale/procédure invasive
Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel sera 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 24-48 heures en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention 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 à 6 ou 8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention majeure, les patients peuvent être traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à cicatrisation.

Déficit en facteur VII

Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses :
La fourchette de doses recommandée pour le traitement des épisodes hémorragiques 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.

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 2 heures (1,5-2,5 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.

Mode d'administration

Reconstituer la préparation comme décrit dans 6.6 et administrer en bolus intraveineux de 2 à 5 minutes.

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

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 NovoSeven, le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activé (TCA) diminuent mais aucune corrélation n'a été démontrée entre le TQ et le TCA et l'efficacité clinique de NovoSeven.

4.3 Contre-indications

Une hypersensibilité connue au principe actif, aux excipients, ou aux protéines de souris, de hamster ou protéines bovines peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven.

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 de thrombose 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, un syndrome d'écrasement, une septicémie ou une CIVD.

Étant donné que le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, contient des quantités infimes 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.

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 inhibiteur des facteurs VIII ou IX ou, en cas d'impossibilité, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie

La durée du traitement ambulatoire ne doit pas dépasser 24 heures. 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 prothrombine et l'activité coagulante du facteur VII chez les patients ayant un déficit congénital 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. Le risque de thrombose chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII et traités par NovoSeven n'est pas connu.

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

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 dans les interventions orthopédiques et dans les zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. L'expérience dont on dispose concernant l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique et de NovoSeven est toutefois limitée.

4.6 Grossesse et allaitement

Il ressort des études de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven n'a pas d'effet sur le développement fœtal, la fertilité ou la reproduction.
Les effets de NovoSeven sur la reproduction, ou sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ne sont pas connus. NovoSeven ne devra être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

Utilisation au cours de l'allaitement : L'éventualité du passage de NovoSeven dans le lait maternel n'est pas connu. Il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven à une femme qui allaite.

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

D'après l'expérience dont on dispose depuis la mise sur le marché, les réactions indésirables imputables au médicament sont rares (< 1 pour 1 000 doses standard). Le tableau ci-dessous détaille les taux de réactions indésirables, y compris graves et non graves, rapportés pendant cette période, classés par systèmes organiques :

Troubles hématologiques et lymphatiques	
Très rares (< 1/10 000)	Quelques cas de troubles coagulopathiques tels qu'une augmentation de D-dimère et une coagulopathie de consommation ont été rapportés. Les patients présentant un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée telle que décrite dans 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.
Troubles cardiaques	
Très rares (< 1/10 000)	Infarctus du myocarde : description ci-dessous dans le paragraphe « réactions indésirables thrombotiques graves rapportées depuis la mise sur le marché ».
Troubles gastro-intestinaux	
Très rares (< 1/10 000)	Quelques cas de nausées ont été rapportés.
Troubles généraux et liés au site d'administration	
Rares (> 1/10 000, < 1/1 000)	Un manque d'efficacité (diminution de la réponse thérapeutique) a été rapporté. Il est essentiel que le schéma posologique de NovoSeven soit conforme à la posologie recommandée dans le paragraphe « Posologie » de la rubrique 4.2.
Très rares (< 1/10 000)	Une fièvre peut apparaître. Une douleur, en particulier au niveau du site d'injection, peut également survenir en de rares occasions.
Paramètres biologiques	
Très rares (< 1/10 000)	Une augmentation des concentrations d'alanine aminotransférase, de phosphatases alcalines, de lactate déshydrogénase et des taux de prothrombine a été rapportée.
Troubles neurologiques	
Très rares (< 1/10 000)	Des accidents vasculaires cérébraux, y compris un infarctus cérébral et une ischémie cérébral, ont été rapportés : description ci-dessous dans le paragraphe « réactions indésirables thrombotiques graves rapportées depuis la mise sur le marché ».

Troubles cutanés et sous-cutanés	
Très rares (< 1/10 000)	Des éruptions cutanées peuvent apparaître.
Troubles vasculaires	
Très rares (< 1/10 000)	Des événements thrombotiques veineux ont été rapportés : description ci-dessous dans le paragraphe « réactions indésirables thrombotiques graves rapportées depuis la mise sur le marché » Des incidents hémorragiques ont été rapportés. NovoSeven ne devrait pas aggraver une hémorragie mais une hémorragie pré-existante peut se poursuivre en cas d'efficacité insuffisante ou de schéma posologique sub-optimal.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les réactions indésirables graves rapportées depuis la mise sur le marché sont les suivantes :

– Thromboses artérielles telles que infarctus du myocarde ou ischémie, accidents vasculaires cérébraux et infarctus intestinal. Dans la grande majorité des cas, les patients présentaient une prédisposition aux accidents thrombotiques en raison de la pathologie sous-jacente, l'âge, l'état d'athérosclérose ou toute situation clinique telle que décrite dans 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
– Thromboses veineuses telles que thrombophlébite, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire corrélée. Dans la majorité des cas, les patients présentaient une prédisposition aux thromboses veineuses en raison de facteurs de risque concomitants. Les patients présentant un risque accru de thrombose veineuse en raison de pathologies concomitantes, antécédents d'épisodes thrombotiques, immobilisation post-chirurgicale ou cathétérisme veineux devront être étroitement surveillés.

Aucune réaction anaphylactique spontanément n’a été rapportée depuis la mise sur le marché cependant les patients qui ont des antécédents de réactions allergiques devront être étroitement surveillés.

Aucun cas d'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur VII n’a été rapporté chez les patients ayant une hémophilie A ou B.
Après traitement par NovoSeven, des cas isolés d'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur VII ont été rapportés chez des patients présentant un déficit congénital en facteur VII. Ces patients avaient été traités auparavant par plasma humain et/ou concentré de facteur VII plasmatique. Chez deux patients, les anticorps ont présenté un effet inhibiteur *in vitro*. Une recherche d’anticorps anti-facteur VII devra être réalisée chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII.

Un cas d’œdème angioneurotique a été rapporté spontanément chez un patient présentant une thrombasthénie de Glanzmann après administration de NovoSeven.

4.9 Surdosage

Un événement thrombotique a été rapporté chez un homme âgé (> 80 ans) atteint d’un déficit en facteur VII et traité avec 10-20 fois la dose recommandée.

Aucune autre complication thrombotique liée à un surdosage n'a été rapportée, même après traitement d’un garçon de 6 ans atteint d’hémophilie A avec inhibiteurs avec 8-10 fois la dose recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : facteurs de coagulation, code ATC : B02B D08

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 directement activer le facteur IX en facteur IXa et le facteur X en facteur Xa, qui permet la conversion 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. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du facteur VIIa est à l'origine d'une formation locale accrue de facteur Xa, thrombine et fibrine.

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, même si l'expérience dont on dispose à ce jour depuis la mise sur le marché ne mentionne pas ce phénomène dans les réactions indésirables significatives imputables au médicament.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Hémophilie A et B avec inhibiteurs

Les propriétés pharmacocinétiques de NovoSeven ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VII, au cours de 25 épisodes non hémorragiques et de 5 épisodes hémorragiques.

L'activité coagulante du facteur VII mesurée dans le plasma avant et pendant une période de 24 h après l'administration de NovoSeven a été analysée. La cinétique de NovoSeven pour des doses uniques de 17,5, 35 et 70 µg par kg de poids corporel est linéaire. Les médianes du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre et à la phase d'élimination ont été respectivement de 106 et 122 ml/kg au cours des épisodes non hémorragiques et de 103 et 121 ml/kg, au cours des épisodes hémorragiques. La clairance médiane a été respectivement de 31,0 ml/h x kg et 32,6 ml/h x kg dans les deux groupes. L'élimination du produit a également été décrite d'après le temps moyen de résidence et la demi-vie. Les valeurs observées ont été respectivement de 3,44 h et 2,89 h (valeurs médianes), au cours des épisodes non hémorragiques, et de 2,97 h et 2,30 h (valeurs médianes), au cours des épisodes hémorragiques.

La récupération plasmatique médiane *in vivo* a été de 45,6 % au cours des épisodes non hémorragiques et de 43,5 % au cours des épisodes hémorragiques.

Déficit en facteur VII

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Glycylglycine
Polysorbate 80
Mannitol
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 le conditionnement de vente est de 3 ans.

Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°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 doivent normalement 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

- Conserver NovoSeven au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière
- Ne pas congeler afin de ne pas endommager le flacon de solvant.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage de NovoSeven contient :
- 1 flacon de poudre blanche (NovoSeven) pour solution injectable
- 1 flacon de solvant (Eau pour préparations injectables) pour la reconstitution
- 1 adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution
- 1 seringue stérile à usage unique pour la reconstitution et l'administration
- 1 microperfuseur stérile pour l'administration
- 2 tampons d'alcool pour nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons
- Notice mentionnant les instructions d'emploi.

Flacons de NovoSeven :
Flacons en verre, fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'une capsule en aluminium.

Les flacons fermés sont munis d'une capsule protectrice inviolable en polypropylène.

Flacons de solvant :
Flacons en verre, fermés par un disque en caoutchouc bromobutyle avec téflon, recouvert d'une capsule en aluminium.

Les flacons fermés sont munis d'une capsule protectrice inviolable en polypropylène.

Seringue pour reconstitution et administration :
Seringue stérile à usage unique en polypropylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Utiliser toujours une technique aseptique

Reconstitution

- Portez les flacons de poudre de NovoSeven et d'eau à température ambiante (mais ne dépassant pas 37°C). Vous pouvez pour cela garder les flacons dans vos mains. Retirez les capsules en plastique des deux flacons. Si les capsules sont défaites ou manquantes, n'utilisez pas les flacons. Nettoyez les bouchons en caoutchouc des flacons avec les tampons imbibés d'alcool et laissez sécher avant l'utilisation.

- Retirez la seringue de l'emballage. Ouvrez l'emballage contenant l'adaptateur pour flacon. Maintenez l'adaptateur pour flacon dans l'emballage pendant que vous le vissez solidement sur la seringue. Faites attention de ne pas toucher l'embout de l'adaptateur pour flacon.

- Tirez le piston afin d'introduire un volume d'air dans la seringue égal à la quantité d'eau présente dans le flacon d'eau (les ml équivalent aux cc indiqués sur la seringue). Faites attention de ne pas toucher l'extrémité de l'adaptateur pour flacon.

- Emboîtez l'adaptateur pour flacon sur le flacon d'eau. Pour injectez l'air dans le flacon, appuyez sur le piston jusqu'à ce que vous sentiez une résistance nette.

- Retournez la seringue avec le flacon d'eau et tirez sur le piston afin d'aspirer l'eau dans la seringue.

- Retirez le flacon d'eau vide en inclinant la seringue et l'adaptateur pour flacon.

- Placez l'adaptateur pour flacon, toujours attaché à la seringue, sur le flacon de poudre. Tenez la seringue légèrement inclinée avec le flacon tourné vers le bas. Appuyez doucement sur le piston pour injecter l'eau dans le flacon de poudre. Assurez-vous de pas diriger le jet d'eau directement sur la poudre de NovoSeven afin d'éviter la formation de mousse.

- Agitez doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne secouez pas le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.

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.

La seringue jetable jointe à l'emballage est compatible avec la préparation reconstituée, cependant, **ne pas** conserver NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique.

Il est recommandé d'utiliser NovoSeven immédiatement après reconstitution.

Administration

- Assurez-vous que le piston soit poussé au maximum avant de retourner la seringue (il aurait pu être repoussé par la pression dans la seringue). Retournez la seringue avec le flacon et tirez le piston pour transférer toute la solution dans la seringue.

- Dévissez l'adaptateur pour flacon et le flacon vide.

- NovoSeven est maintenant prêt pour l'injection. Localisez un site d'injection approprié et administrez lentement NovoSeven dans une veine sur une période de 2 à 5 minutes sans retirer l'aiguille du site d'injection

Jetez la seringue, l'adaptateur pour flacon, les flacons, le microperfuseur et tout autre produit non utilisé en respectant les règles de sécurité. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/006/001

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

Date de première autorisation : 23 février 1996
Date du dernier renouvellement : 23 février 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE