

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

NovoSeven (Eptacog alfa activé)

pour le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique.

VERSION 1, JUILLET 2017

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00 E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danemark</p> <p>Laboratoire Exploitant : Novo Nordisk Cœur Défense 100, avenue du Général de Gaulle 92400 Courbevoie Tél : 33 (0)1 41 97 66 00</p>
---	---

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament concerné est présumé favorable par l'ANSM (cf. Annexe VII : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU).

1. NOVOSEVEN

NovoSeven est un facteur de coagulation VII activé recombinant (rFVIIa) contenant de l'eptacog alfa (activé).

Cette spécialité est autorisée en Europe depuis le 23 février 1996, commercialisée en France depuis le 26 août 1996, et est indiquée 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.

Dans le cadre de son AMM, ce médicament est soumis à prescription hospitalière.

2. INDICATION ET CONDITIONS D'UTILISATION DE NOVOSEVEN DANS LE CADRE DE LA RTU

L'ANSM a élaboré en concertation avec le laboratoire Novo Nordisk une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de NovoSeven **en prophylaxie chez l'hémophile A ou B, avec inhibiteurs hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives**. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité de NovoSeven (cf. argumentaire, Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait NovoSeven dans le cadre de la RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Spécialités concernées par la RTU :

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

Indications de la RTU :

Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B, adultes et enfants avec inhibiteurs hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

Les situations cliniques pour lesquelles NovoSeven est la seule molécule adaptée à la prophylaxie sont les suivantes :

- Patients hémophiles B avec inhibiteurs et antécédents de choc anaphylactique,
- Patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs chez qui la réponse anamnesticque doit être évitée,
- Patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs et abord veineux difficile,
- Patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs présentant une inefficacité clinique et/ou une intolérance au complexe prothrombique activé.

Posologie :

La posologie initiale recommandée est de 90 µg/kg/jour. En cas d'inefficacité clinique, la posologie de NovoSeven sera adaptée à la réponse clinique en augmentant la dose par palier.

Quoiqu'il en soit, la posologie à ne pas dépasser est de : 270 µg/kg/j.

Mises en garde et précautions d'emploi :

Se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

L'utilisation de NovoSeven peut induire un risque thrombogène à surveiller.

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, NovoSeven est soumis à prescription hospitalière. 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.

ANNEXES

- ANNEXE I :** Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU
Modalité de recueil et exploitation des données
- ANNEXE II :** Fiches de suivi
Formulaire de déclaration par le professionnel de santé d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament
- ANNEXE III :** Argumentaire
- ANNEXE IV :** Note d'information destinée aux patients
Formulaire de déclaration par le patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments
- ANNEXE V :** Guide d'utilisation de NovoSeven destiné aux patients
- ANNEXE VI :** Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition
- ANNEXE VII :** Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter les fiches de suivi (voir Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par NovoSeven pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription de NovoSeven dans le cadre de la RTU,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament ainsi que des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) :
 - o la note d'information destinée au patient (voir Annexe IV)
 - o le guide d'utilisation de NovoSeven (voir Annexe V), si le patient utilise NovoSeven pour la première fois,
 - o le formulaire de déclaration par le patient d'événement(s) indésirables lié(s) aux médicaments (voir Annexe IV),
 - o le carnet de santé « des personnes atteintes d'hémophilie et de troubles de la coagulation » édité par l'association française des hémophiles, en demandant au patient de renseigner l'ensemble des doses administrées (traitement prophylactique et doses intercurrentes)
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'INITIATION de traitement (voir Annexe II),
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d'initiation et pour toute la durée du traitement. Le suivi est réalisé au minimum tous les 6 mois. Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi (voir Annexe II).

En cas de survenue d'un effet indésirable lié au traitement, le prescripteur le déclare à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable (voir Annexe II), dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe VI) en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur doit compléter régulièrement les fiches de recueil de suivi (voir Annexe II), via un portail eCRF dédié : www.rtu-novoseven-prophylaxie.com, qui seront adressées électroniquement à un prestataire mandaté (Société ICTA PM) par le laboratoire Novo Nordisk.

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches de suivi pourront être complétées exceptionnellement sous format papier (voir Annexe II) et adressées :

- par fax au 0 800 088 021 (numéro vert)
- ou par email à l'adresse suivante: rtu_novoseven@icta.fr.

En cas de nécessité, le numéro de téléphone suivant est à votre disposition : 0 800 088 020 (numéro vert).

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le prestataire (ICTA PM) et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement ainsi qu'à la fin de la RTU). Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

RTU NovoSEVEN

FICHE DE SUIVI

A compléter au minimum tous les 6 mois ou lors des visites au centre, 2 visites au centre par an sont souhaitables.

Date de suivi : |_|_| |_|_| |_|_|_|

Patient: Initiales* (Nom – Prénom) : |_|_|_| – |_|

*Un numéro de patient sera généré.

Informations sur l'induction de tolérance immune (ITI), depuis la dernière évaluation

- Prévues : OUI NON

- En cours : OUI* NON

*Si OUI, modification de posologie depuis la dernière visite : OUI NON

Dose par injection |_|_|_| UI/kg,

Fréquence des injections : |_|_| / semaine

- Arrêt NON OUI*

si OUI: Succès de l'ITI

Echec de l'ITI

Suivi de l'utilisation de NovoSeven dans l'indication :

Un traitement à la demande pour épisode(s) hémorragique(s) intercurrent(s) a-t-il été nécessaire depuis la dernière évaluation? OUI NON

Le traitement en prophylaxie par NovoSeven est-il poursuivi après ce suivi ?

OUI, préciser : à quelle dose ? |_|_|_| µg/kg

NON, compléter la FICHE D'ARRET

Traitement(s) concomitants(s) depuis la dernière évaluation (modification/arrêt)

<i>DCI et ou spécialités</i>	<i>Posologie</i>	<i>Indication</i>

Tolérance de NovoSeven

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable susceptible d'être lié à NovoSeven?

NON OUI*, veuillez renseigner le formulaire de déclaration d'effet indésirable (Annexe II)

*Si OUI : . le traitement par NovoSeven a-t-il été arrêté?

NON

OUI, compléter la FICHE D'ARRET

. le traitement par NovoSeven a-t-il été modifié ?

NON

OUI*

*Si OUI, préciser :

Dose par injection |_|_|_| µg/kg

Nombre d'injections / semaine : |_|_|

Médecin:

Nom : CTH :

Hôpital (nom, adresse, service) :

Signature :

**RTU NovoSEVEN
FICHE D'ARRET**

Date de visite : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Patient: Initiales* (Nom – Prénom) : |_|_|_| – |_|

*Un numéro de patient sera généré

Date de la dernière injection par NovoSeven : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Raison principale de l'arrêt :

- Inefficacité de la prophylaxie par NovoSeven : NON OUI*

*Si OUI, préciser et compléter le formulaire de déclaration d'effet indésirable
(Annexe II)

Réduction insuffisante du nombre d'épisodes hémorragiques

Apparition d'un (ou plusieurs) saignement(s) grave(s)

Autre, préciser :

- Effet indésirable: NON OUI*, si OUI, compléter le formulaire de déclaration d'effet indésirable
(Annexe II)

- Succès de l'ITI : NON OUI

- Si autre raison, préciser :

Médecin:

Nom : CTH :

Hôpital (nom, adresse, service) :

.....

Signature :

Formulaire de déclaration par le professionnel de santé d'effet indésirable



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique


N° 10011'05

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 30 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input type="text"/> kg Taille <input type="text"/> m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age <input type="text"/> ans</p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> directement</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> (trimestre(s))</p> <p style="margin-left: 20px;"><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
---	--	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/></p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/> ans</p> <p>Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après</p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Inopérabilité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	---	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

ANNEXE III

Données relatives à l'efficacité et à la sécurité de NovoSeven dans le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y pas d'alternative thérapeutique

Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare qui se caractérise par la survenue de saignements suite à un déficit total ou partiel d'un facteur de coagulation (facteur VIII / facteur FIX).

Le traitement d'un épisode hémorragique consiste en l'apport de concentrés de facteurs (FVIII / FIX) par voie intraveineuse le plus tôt possible et le temps nécessaire à la résolution du saignement : on parle de traitement substitutif à la demande. Cependant ce traitement à la demande a montré des limites sur la prévention des séquelles orthopédiques chez de jeunes adultes hémophiles.

La prophylaxie de longue durée, recommandée en 1994 par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie comme traitement de choix chez l'hémophile sévère, permet de réduire la fréquence des saignements (articulaires, accidents majeurs ou encore mettant en jeu le pronostic vital dont les hémorragies intracrâniennes), préserve et/ou maintient la fonction articulaire, diminue la douleur articulaire, réduit le nombre d'hospitalisation en urgence et des arrêts de travail/scolaire, facilite le vécu de l'hémophilie dans la famille et améliore la qualité de vie.

L'apparition d'un anticorps neutralisant appelé « inhibiteur » est une complication majeure chez les patients hémophiles traités. Cet anticorps neutralisant est dirigé contre le facteur VIII ou le facteur IX. Sa présence est synonyme de risque accru de saignements graves et/ou articulaires conduisant à une dégradation articulaire rapide et souvent majeure.

Les patients avec inhibiteurs ont des saignements plus difficiles à gérer car les concentrés de FVIII/FIX ne peuvent généralement plus être utilisés et les médicaments alternatifs appelés « agents by-passants » n'ont pas le même degré d'efficacité. Ils sont au nombre de 2: FEIBA[®], concentré plasmatique de complexe prothrombique activé (aPCC) et autorisé en prophylaxie et NovoSeven[®], facteur FVII activé recombinant (rFVIIa).

L'intérêt chez ces patients d'une prophylaxie à long terme par agents by-passants a été progressivement envisagé afin d'éviter ou de ralentir la dégradation articulaire et de prévenir des saignements graves.

Cependant, il existe des cas où aPCC n'est pas la spécialité optimale ou ne peut pas être utilisée :

- Hémophiles B avec inhibiteurs et antécédent de choc anaphylactique : aPCC ne peut pas être utilisé car il contient du FIX qui peut induire un risque de réactions allergiques ou de choc anaphylactique.
- Hémophiles A ou B avec inhibiteurs chez qui la réponse anamnesticque doit être évitée : NovoSeven, ne contenant que du facteur VII, ne risque pas d'engendrer une réponse anamnesticque.
- Hémophiles A ou B avec inhibiteurs et abord veineux difficile : NovoSeven présente un intérêt majeur grâce à son faible volume d'administration et son mode d'administration (intraveineuse directe et rapide en 2 à 5 minutes).
- Hémophiles A ou B avec inhibiteurs présentant une inefficacité clinique et/ou une intolérance à aPCC.

Les données d'efficacité et de sécurité de NovoSeven dans son utilisation en prophylaxie ont été rapportées dans des cas et études cliniques.

Données relatives aux cas cliniques publiés concernant NovoSeven dans son utilisation en prophylaxie

Depuis 2000, plusieurs séries de cas de patients d'hémophiles A ou d'hémophiles B avec inhibiteurs qui ont reçu un traitement par NovoSeven en prophylaxie avant ou pendant une induction de tolérance immune (ITI) ou encore après un échec d'ITI ont été publiées (environ 80 patients).

Données bibliographiques des cas publiés de NovoSeven en prophylaxie

1. Brackmann HH et al. Blood Coag Fibrinol 2000; 11(suppl. 1): S39-S44.
2. Cooper HA et al. Haemophilia 2001 ; 7 : 517-522
3. Saxon BR et al. ThrombHaemost 2001; 86: 1126-1127
4. Bryant PC et al. Blood 2003; 102 (11): 104b-105b
5. Borel-Derlon A et al. Blood 2005; 106 (11, Part 2): 97B-98B
6. Young G, McDaniel M, Nugent DJ. Haemophilia 2005; 11 (3): 203-7
7. Lopez Fernandez F et al. XXI ISTH Congress, Geneva 2007; Abstract P-M-161
8. Molina MQ et al, XXI ISTH Congress, Geneva 2007; Abstract P-T-169
9. Molina MQ et al, XXI ISTH Congress, Geneva 2007; Abstract P-T-170
10. Marquès-Verdier A et al. J Thromb Haemost 2007 ; 5 : p-T-168
11. Auerswald G. Hämostaseologie 2007; 27: 123-8
12. Morfini M et al. Haemophilia 2007 ; 13 : 502-7
13. Blatny J et al. Haemophilia 2008 ; 14 : 1140-2
14. Jimenez-Yuste V et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2008 ; 19: 719-720
15. Cermelj MA et al. XXII ISTH Congress, Boston 2009, Abstract PP-WE-203
16. Smejkal et al. XXII ISTH Congress, Boston 2009, Abstract PP-TH-612
17. Breen KA et al, XXII ISTH Congress, Boston 2009, Abstract PP-WE-616
18. Salaj P et al. Haemophilia 2009 ; 15 (1): 380-2
19. Jimenez-Yuste V et al. Haemophilia 2009 ; 15 (1): 203-9
20. Sedano C et al. J CoagulDisord 2010 ; 2 (2): 5-9
21. Martinez M, et al. Haemophilia 2012; 18 (Suppl 3): 1-208 ; Abstract PO-TU-187
22. Lopez Fernandez F et al. Health 2013 5 (7): 1151-57
23. Chuansumrit A, et al. Haemophilia 2013; 19: e182–183.24. Kajiwara M, et al. Haemophilia 2013; 19: e301–304

Données des études cliniques concernant NovoSeven dans son utilisation en prophylaxie

Une seule étude clinique prospective contrôlée et randomisée a été réalisée dans l'utilisation de NovoSeven en prophylaxie, l'étude Konkle, en 2007 (1). Par la suite, en 2012 l'étude PRO-PACT, étude observationnelle rétrospective a rapporté l'utilisation de NovoSeven en prophylaxie en vie réelle chez 74 hémophiles avec inhibiteur (2). Ces deux études sont présentées ci-dessous.

Etude Konkle (1) :

Méthodologie : Essai clinique multicentrique randomisé en double-aveugle prospectif en groupes parallèles avec rFVIIa recombinant selon 2 régimes thérapeutiques (90 µg/kg/j ou 270 µg/kg/j) administrés en prophylaxie secondaire chez des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs ayant une fréquence élevée de saignements.

Critère principal d'efficacité : nombre de saignements par mois selon les 2 régimes en prophylaxie administrés pendant 3 mois, comparé au traitement en période de pré-prophylaxie (traitement à la demande).

- *Résultats* 22 patients hémophiles A (n = 21) ou B (n = 1) âgés de 5 à 56 ans avec un titre d'inhibiteur > 2UB/ml dans les 12 mois précédents et avec au moins 4 saignements ayant nécessité un traitement par agent by-passant dans le mois précédent d'inclusion.

Résultats d'efficacité :

En prophylaxie :

- Réduction significative du taux de saignements spontanés de 45% (de 5,6/mois à 3/mois) à la dose de 90 µg/kg de rFVIIa et de 59% (de 5,3/mois à 2,2/mois) à la dose de 270 µg/kg (sans différence significative entre les 2 doses) par rapport au traitement à la demande.
- Nombre de saignements dans les articulations cibles significativement diminué de 43% à la dose de 90 µg/kg de rFVIIa et de 61% à la dose de 270 µg/kg par rapport au traitement à la demande.

En post-prophylaxie : diminution du nombre de saignement spontané maintenu en période post-prophylaxie.

Résultats de tolérance : Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté au cours de cette étude ni aucun autre événement lié au traitement rFVIIa.

Cette étude est en faveur du bénéfice d'une prophylaxie secondaire par rFVIIa avec une réduction de la fréquence des saignements comparé à un traitement à la demande. Ce régime de type prophylactique n'a entraîné aucun problème particulier de tolérance.

Etude ProPact (2) :

Méthodologie : Étude internationale rétrospective et observationnelle, chez des patients hémophiles A et B avec inhibiteur traités en prophylaxie par NovoSeven.

Objectif principal : évaluer le changement de la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients recevant un traitement prophylactique par NovoSeven, mesuré en nombre de saignements par mois.

Résultats :

- 74 patients (pédiatriques et adultes) analysés sur des critères d'efficacité par rapport à leurs saignements avant leur mise en prophylactique.

Résultats d'efficacité

- Réduction significative des saignements de 46% (de 1,37/mois à 0,74/mois) dans la population totale
- Réduction significative des saignements de 52% (de 2,1/mois à 1,01/mois) dans la population avec saignements fréquents (n=36)
- Doses utilisées en prophylaxie pour les 2 plus fréquentes administrations : 141,9 µg/kg par injection pour une administration quotidienne et 159,7 µg/kg par injection pour une administration 3 fois par semaine

Résultats de tolérance :

- Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté pendant les 40 976 jours de traitement en prophylaxie par NovoSeven.

Cette étude est en faveur du bénéfice et de la tolérance d'une prophylaxie secondaire par rFVIIa.

Recommandations à l'étranger

Les recommandations sur la prophylaxie par agents bypassants chez les patients hémophiles avec inhibiteurs sont généralement basées sur les opinions d'experts.

En 2012, l'organisation des centres de traitement de l'hémophile du Royaume-Uni (UKHCDO) a mis à jour sa recommandation sur la prise en charge des patients hémophiles avec inhibiteurs (3), considérant l'intérêt de la prophylaxie par agents bypassants dans les situations suivantes :

- le traitement prophylactique par agent bypassant chez le jeune enfant hémophile doit être discuté dès sa première hémarthrose pour éviter le risque d'arthropathie (grade 2 C),
- préférer la prophylaxie par NovoSeven chez un enfant en attente d'ITI (grade 2 C),
- la prophylaxie par agent bypassant doit être discutée chez le sujet plus âgé en cas d'hémorragie fréquente ou d'arthropathie évolutive (grade 2 C),
- le choix du produit bypassant, aPCC ou NovoSeven, doit être considéré en fonction de l'individu, en tenant compte de sa réponse antérieure aux agents bypassants, des modalités d'administration du produit et du coût (grade 2C).

La Fondation Américaine de l'Hémophilie a également adopté des recommandations du MASAC (Medical and Scientific Advisory Council) sur la prophylaxie secondaire par agent bypassant (aPCC ou rFVIIa) chez les hémophiles avec inhibiteurs dans le but de freiner la destruction des articulations, et éviter les hémorragies mettant en jeu le pronostic vital telle une hémorragie intracrânienne (4). Récemment ces recommandations ont précisé l'intérêt d'un traitement facilement utilisable à domicile pour une meilleure observance du traitement en prophylaxie en administrations régulières (5).

Très récemment des experts espagnols ont défini des recommandations, à partir des données de la littérature et de leurs expériences. Ce groupe a recommandé le facteur rFVIIa comme traitement prophylactique de choix chez les patients hémophiles avec inhibiteurs en attente d'une ITI (6).

Conclusion

L'ensemble des données chez les patients hémophiles avec inhibiteurs permettent de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable du régime prophylactique avec NovoSeven chez les patients hémophiles sévères avec inhibiteur

La posologie initiale recommandée est de 90 µg/kg par jour. En cas d'inefficacité clinique, la posologie de NovoSeven est à adapter à la réponse clinique en augmentant la dose par pallier.

Quoiqu'il en soit, la posologie à ne pas dépasser est de : 270µg/kg/j

Bibliographie

1. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MJ. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *ThrombHaemost.* 2007; 5(9): 1904-13.
2. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, Blanchette V. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res.* 2012;130(6):864-70.
3. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). . *Br J of Haematol*, 2013, 160, 153–70.
4. MASAC 2013 <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac220.pdf>
5. MASAC 2015 <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/233HomeAdministration>
6. López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT; Canaro Hirnyk MI, Maria Eva Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, Cid Haro AR, Pérez-Garrido R, Sedano Balbas C et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016; 115(1): 872-95.

ANNEXE IV

Note d'information destinée aux patients

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) de NovoSeven

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par NovoSeven dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur NovoSeven (guide d'utilisation)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, NovoSeven est disponible pour le traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique.

L'utilisation de NovoSeven et la surveillance de tous les patients traités se font en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de NovoSeven en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Vous serez identifié uniquement par les 3 premières lettres de votre nom et par la première lettre de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance. A partir de ces informations confidentielles, un code (numéro de patient) sera généré par la société prestataire mandatée par le laboratoire Novo Nordisk à des fins de traitement et d'analyse des données rendues anonymes. Le laboratoire Novo Nordisk n'aura à aucun moment accès à votre identité.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi dite CNIL), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant, que vous pourrez exercer auprès du médecin prescripteur, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement en prophylaxie par NovoSeven est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur NovoSeven

NovoSeven dispose d'une AMM pour le traitement des hémorragies et la prévention des saignements excessifs suite à une intervention chirurgicale ou à tout autre traitement important, chez certains groupes de patients : hémophiles (de naissance ou acquis), avec un déficit en facteur VII ; ou une thrombasthénie de Glanzmann (trouble hémorragique) ne pouvant pas être traitée efficacement par transfusion plaquettaire.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité de NovoSeven en prophylaxie chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur, indications de la RTU, sont seulement présumées à ce jour.

NovoSeven, médicament agissant sur la coagulation, peut provoquer la formation excessive de caillots sanguins dans les vaisseaux. Le traitement par NovoSeven nécessite un suivi par votre médecin. Pour cela, il est important de noter dans votre carnet de santé « des personnes atteintes d'hémophilie et de troubles de la coagulation », l'ensemble des doses de NovoSeven administrées (traitement en prophylaxie et/ou les doses pour traiter un saignement).

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Si vous recevez NovoSeven pour la première fois, votre médecin vous remettra par ailleurs, un guide d'utilisation de NovoSeven (voir Annexe V).

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) à l'aide du formulaire de déclaration par les patients (voir ci-après) au CRPV dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont citées à la fin du formulaire et également disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Formulaire de déclaration d'effets indésirables susceptible(s) d'être liés à un médicament



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p>Personne ayant présenté l'évènement indésirable</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p>Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/></p> <p>Poids _____ kg Taille _____ m</p> <p>Date de Naissance _____</p> <p>Ou Age au moment de l'effet _____ ans</p> <p>Antécédents du patient</p>	<p>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p style="background-color: yellow; text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau né directement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable</p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____</p> <p>Commune _____</p> <p>Qualification _____</p>
---	--	---

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée

<p>Evènement indésirable</p> <p>Date de survenue _____</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet _____ ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <small>Utiliser le cadre ci-après</small></p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p>Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) :</p> <p>NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser : _____</p>
---	---

Description de l'évènement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'évènement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des évènements. Préciser également si :

- après la survenue de l'évènement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'évènement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'évènement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'évènement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit évènement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'évènement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

ANNEXE V

Votre médecin vous a prescrit **NovoSeven**[®]

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice NovoSeven[®]. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, site Internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'Informations sur la sécurité du médicament.



Les flacons de 1 mg et 2 mg sont fournis avec une seringue de 3 ml contenant respectivement 1 ml et 2 ml de solvant.

Les flacons de 5 mg et 8 mg sont fournis avec une seringue de 10 ml contenant respectivement 5 ml et 8 ml de solvant.

Les informations qui suivent sont importantes pour vous. Prenez-en attentivement connaissance.

- 1 Comment et pourquoi se laver les mains avant d'utiliser NovoSeven[®] ?
- 2 Comment reconstituer NovoSeven[®] ?
- 3 Comment pratiquer l'injection intraveineuse ?
- 4 Comment éliminer les déchets après l'injection ?
- 5 Comment conserver NovoSeven[®] ?
- 6 En savoir plus sur l'utilisation de NovoSeven[®]



1 Comment et pourquoi se laver les mains avant d'utiliser NovoSeven® ?

Bien se laver les mains est une règle d'hygiène indispensable au quotidien pour éviter les risques d'infections. Cette règle est d'autant plus importante dans le cas d'un traitement injectable. Il s'agit en effet d'éliminer les germes présents sur

les mains avant la réalisation du soin afin d'éviter toute contamination liée au soin. Le lavage dure environ 1 minute et se fait sur des mains sans bijoux, sans montre, ongles courts et manches relevées.

Voici les étapes pour la réalisation du lavage des mains



1 Ouvrez le robinet et laissez couler l'eau tiède.



2 Mouillez vos mains et vos poignets.



3 Prenez une dose de savon liquide dans le creux de votre main.



4 Appliquez et faites mousser le savon sur vos mains jusqu'au dessus des poignets.



5 Frottez l'intérieur puis l'extérieur de vos mains.



6 Frottez la pulpe des doigts dans la paume de la main opposée, en insistant sur les ongles et sans oublier les pouces.



7 Insistez sur les espaces interdigitaux, pouce y compris.



8 Terminez le savonnage en tamponnant par les poignets.



9 Rincez abondamment en partant des doigts jusqu'aux poignets.



10 Prenez un essuie-main à usage unique et séchez vos mains en tamponnant du bout des doigts jusqu'aux poignets sans retourner vers les doigts (du propre vers le sale).



11 Afin de garder les mains propres, fermez le robinet avec l'essuie-main.



12 Enfin, jetez l'essuie-main dans une poubelle sans la toucher (poubelle à pédale par exemple).



2 Comment reconstituer NovoSeven® ?

Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser NovoSeven®

NovoSeven® est fourni sous forme de poudre. Avant l'injection (administration), il doit être reconstitué à l'aide du solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution contenant de l'histidine. La solution reconstituée de NovoSeven® doit être injectée dans votre veine (injection intraveineuse). Le matériel contenu dans la boîte du facteur est conçu pour reconstituer NovoSeven®.

Vous aurez également besoin d'un kit d'injection contenant une tubulure et une aiguille papillon, des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements (vous retrouverez tous ces éléments dans le kit d'injection de NovoSeven®).

- ▲ **Veillez à être préalablement formé par votre médecin ou infirmier/ère avant l'utilisation du matériel.**
- ▲ **Lavez-vous toujours les mains et assurez-vous que l'espace de préparation 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 votre sang.
- ▲ **N'ouvrez le matériel que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser.**
- ▲ **Tout le matériel tombé ou endommagé doit être impérativement jeté. Utilisez plutôt un nouvel emballage.**
- ▲ **N'utilisez pas le matériel après la date de péremption.**
- Utilisez un nouvel emballage. 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 un nouvel emballage.
- ▲ **La poudre dans le flacon doit être de couleur blanche.**
- N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.
- ▲ **Gardez tous les éléments jusqu'à la fin de l'injection de la solution reconstituée.**
- ▲ **Le matériel est à usage unique.**



Flacon de NovoSeven® avec sa seringue préremplie de solvant

Cette brochure vous propose de suivre les modalités d'utilisation de NovoSeven® dans le cadre d'une utilisation en injection intraveineuse avec aiguilles à ailettes.

Dans le cas particulier d'une utilisation de NovoSeven® pour une injection avec un cathéter à chambre implantable, la fin de la reconstitution de NovoSeven® change légèrement. C'est pourquoi vous trouverez, auprès de votre médecin, **une seconde brochure dédiée à cette utilisation**, vous présentant également la technique d'injection adaptée.

2 Comment reconstituer NovoSeven® ?

Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser NovoSeven®

NovoSeven® est fourni sous forme de poudre. Avant l'injection (administration), il doit être reconstitué à l'aide du solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution contenant de l'histidine. La solution reconstituée de NovoSeven® doit être injectée dans votre veine (injection intraveineuse). Le matériel contenu dans la boîte du facteur est conçu pour reconstituer NovoSeven®.

Vous aurez également besoin d'un kit d'injection contenant une tubulure et une aiguille papillon, des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements (vous retrouverez tous ces éléments dans le kit d'injection de NovoSeven®).

- ▲ **Veillez à être préalablement formé par votre médecin ou infirmier/ère avant l'utilisation du matériel.**
- ▲ **Lavez-vous toujours les mains et assurez-vous que l'espace de préparation 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 votre sang.
- ▲ **N'ouvrez le matériel que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser.**
- ▲ **Tout le matériel tombé ou endommagé doit être impérativement jeté. Utilisez plutôt un nouvel emballage.**
- ▲ **N'utilisez pas le matériel après la date de péremption.**
- Utilisez un nouvel emballage. 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 un nouvel emballage.
- ▲ **La poudre dans le flacon doit être de couleur blanche.**
- N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.
- ▲ **Gardez tous les éléments jusqu'à la fin de l'injection de la solution reconstituée.**
- ▲ **Le matériel est à usage unique.**



Flacon de NovoSeven® avec sa seringue préremplie de solvant

Cette brochure vous propose de suivre les modalités d'utilisation de NovoSeven® dans le cadre d'une utilisation en injection intraveineuse avec aiguilles à ailettes. Dans le cas particulier d'une utilisation de NovoSeven® pour une injection avec un cathéter à chambre implantable, la fin de la reconstitution de NovoSeven® change légèrement. C'est pourquoi vous trouverez, auprès de votre médecin, une seconde brochure dédiée à cette utilisation, vous présentant également la technique d'injection adaptée.

2 Comment reconstituer NovoSeven® ?

2 Fixez l'adaptateur pour flacon

C Retirez le papier de protection de l'adaptateur pour flacon.
Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, n'utilisez pas l'adaptateur pour flacon.

▲ Laissez l'adaptateur pour flacon dans sa capsule de protection.
Ne retirez pas l'adaptateur pour flacon avec vos doigts, vous risqueriez de transférer des germes de vos doigts.



D Placez le flacon sur une surface plane et solide. Retournez la capsule de protection et fixez l'adaptateur au flacon.

▲ Une fois attaché, ne retirez pas l'adaptateur du flacon.



E Pressez légèrement sur la capsule de protection avec le pouce et l'index, comme indiqué. Retirez la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.

▲ Ne soulevez pas l'adaptateur du flacon lors du retrait de la capsule de protection.



3 Fixez la tige du piston à la seringue

F Saisissez la tige du piston par l'extrémité large et retirez-la de l'emballage.

▲ Ne touchez pas les côtés ou le pas de vis de la tige du piston. Si vous touchez les côtés ou le pas de vis, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.

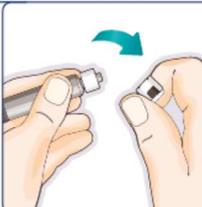
Vissez immédiatement la tige du piston à la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre dans le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.



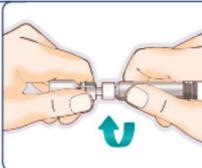
G Retirez le capuchon de la seringue préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède.

▲ Ne touchez pas l'extrémité de la seringue sous le capuchon. Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.

Si le capuchon de la seringue est défectueux ou manquant, n'utilisez pas la seringue préremplie.



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



2 Comment reconstituer NovoSeven® ?

4 Reconstituez la poudre avec le solvant



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.



Maintenez la tige du piston enfoncée et agitez doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute.

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

Vérifiez la solution reconstituée. Elle doit être incolore et limpide. Si vous remarquez des particules visibles ou que la solution mélangée n'est pas limpide, ne l'utilisez pas. Utilisez une nouvelle boîte à la place.



ⓘ Si votre dose nécessite l'utilisation de plusieurs flacons de poudre NovoSeven®, répétez les étapes A à J (car pour chaque concentration de flacon correspond une seringue préremplie de solvant et un adaptateur) et ce jusqu'à atteindre la dose requise.



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 en place toute seule pendant que la seringue se remplit de solution reconstituée.

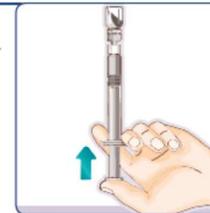
Tirez légèrement la tige du piston vers le bas pour transférer la solution reconstituée dans la seringue.

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, une trop grande quantité d'air entre dans la seringue, réinjectez l'air dans le flacon. Tout en maintenant le flacon retourné, tapotez doucement la seringue afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air à la surface.

Poussez la tige du piston lentement jusqu'à disparition de toutes les bulles d'air.



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.



NovoSeven® est maintenant prêt à être injecté dans votre veine.

Utilisez la solution reconstituée de NovoSeven® immédiatement.

La solution reconstituée doit être incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou si elle contient des particules visibles.



3 Comment pratiquer l'injection intraveineuse ?

Contenu du kit d'injection

Un kit d'injection accompagne, dans la plupart des cas, votre kit de médicament NovoSeven®. Il contient plusieurs éléments destinés à l'injection de votre facteur de coagulation :

- 1 aiguille papillon (à ailettes)
- 2 tampons alcoolisés
- 2 pansements adhésifs
- 2 compresses



1 aiguille papillon



Kit d'injection à ailettes avec obturateur et protection d'aiguille (25 G avec ligne de 35 cm).

2 tampons alcoolisés



Tampons d'alcool stériles pour nettoyer le flacon et la surface de la peau.

2 pansements adhésifs



Pansements adhésifs stériles sans latex.

2 compresses



Compresses de gaze stériles

L'**auto-injection** d'un traitement par voie intraveineuse consiste à injecter le médicament dans une veine, au pli du coude le plus souvent, parce que c'est là où les veines sont le plus souvent visibles et les plus accessibles.

Vous avez été formé et autorisé par l'infirmière de votre centre de traitement à réaliser vous-même votre injection intraveineuse. Suivez scrupuleusement les étapes qui suivent.

Avant de commencer, munissez-vous de votre kit d'injection, n'oubliez pas de bien préparer tout le matériel nécessaire à votre injection.

- L'aiguille papillon (butterfly) est une aiguille disposant d'ailettes et prolongée par une tubulure. Elle est également appelée « aiguille épicroânienne ».



Ce type d'aiguille est très pratique, notamment pour l'auto-injection, car il permet de piquer la veine sans manipuler la seringue déjà remplie.

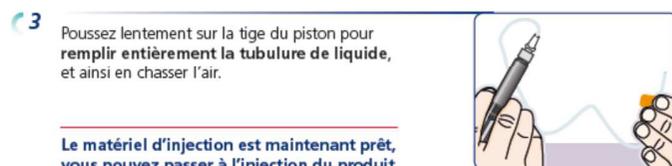
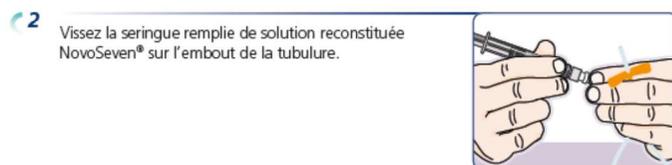
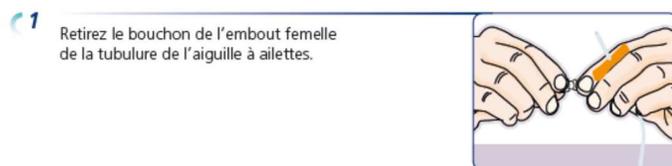


3 Comment pratiquer l'injection intraveineuse ?

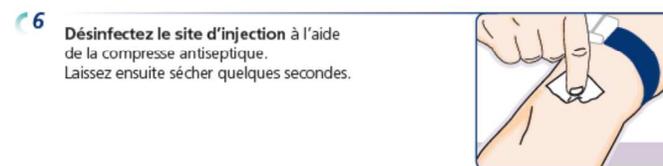
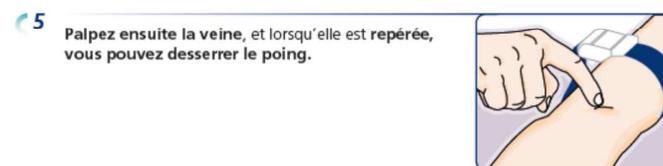
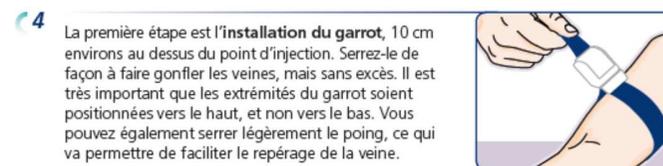
- Maintenant que votre solution de NovoSeven® est reconstituée, voyons ensemble comment pratiquer l'injection.



L'auto-injection intraveineuse étape par étape



Le matériel d'injection est maintenant prêt, vous pouvez passer à l'injection du produit.
Injectez la solution reconstituée conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.



⚠ Veillez à ce que le biseau de l'aiguille soit tourné vers le haut.

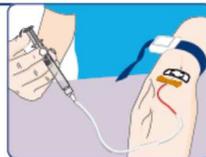


3 Comment pratiquer l'injection intraveineuse ?

- 8 Pincez les ailettes de l'aiguille entre le pouce et l'index. Introduisez l'aiguille dans la veine, en respectant un angle d'injection d'environ 30 degrés avec le bras. Le biseau de l'aiguille doit toujours être tourné vers le haut.

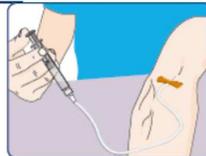


- 9 Un peu de sang revient dans la tubulure, ce qui garantit que l'aiguille est bien positionnée dans la veine. Tirez délicatement la tige du piston. Si, comme on vient de le voir, le sang reflue vers le haut, vous pouvez desserrer le garrot. Vous pouvez, si vous le souhaitez, fixer les ailettes sur la peau avec un pansement afin de maintenir l'aiguille en place pendant l'injection.



Injectez lentement sur une période de 2 à 5 minutes le liquide présent dans la seringue en poussant sur la tige du piston.

- ⚠ Ne mélangez NovoSeven® avec aucun autre médicament ou solution pour perfusion intraveineuse.



Le retrait de l'aiguille doit être précautionneux, en respectant toujours les règles d'asepsie.

- 10 Lorsque l'injection est terminée, enlevez délicatement le ruban adhésif positionné sur l'aiguille à ailettes (si vous en avez utilisé un), retirez l'aiguille et posez rapidement la compresse sèche au point d'injection puis compressez manuellement quelques minutes.



Fixez la compresse avec du ruban adhésif ou utilisez un pansement, avant de rabattre le système de sécurisation sur l'aiguille.



L'injection intraveineuse est terminée.

4 Comment éliminer les déchets après l'injection ?

Élimination des déchets

- **Après l'injection, éliminez en toute sécurité** la solution de NovoSeven® inutilisée, la seringue avec le kit d'injection, le flacon avec son adaptateur et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien (pour plus d'informations, voir l'encadré page suivante).
- De manière générale :
 - 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 la sécurité pour vous-même et toute autre personne mais aussi à protéger l'environnement.
- Ne désassemblez pas le matériel avant l'élimination.
- Ne réutilisez pas le matériel.

Nettoyez et rangez votre matériel avant de vous laver les mains encore une fois après l'injection.

- Pour la traçabilité de votre traitement, notez dans le carnet d'hémophilie les informations relatives à votre injection (date, heure, motif, n° de lot).



Qu'est-ce que les DASRI ?

Vous êtes responsable de l'élimination de vos déchets ! En effet, certains de vos déchets présentent un risque pour vous-même et pour toute autre personne susceptible d'entrer en contact avec. On appelle ainsi DASRI les Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux. Ils incluent les aiguilles et tout matériel piquant, coupant ou perforant potentiellement contaminé par des agents biologiques pathogènes représentant alors un risque d'infection.

Dans le cadre de votre traitement, vous devez vous munir de boîtes à aiguilles (ou collecteurs) pour vous aider à éliminer comme il se doit les seringues et aiguilles usagées. En aucun cas les DASRI ne doivent être mélangés et jetés avec les ordures ménagères. Seuls les cotons, lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetées à la poubelle.

Comment se procurer ces boîtes à aiguilles ?

Ces boîtes à aiguilles peuvent vous être remises gratuitement, dans les pharmacies de ville ou d'établissement de santé sur présentation de votre ordonnance (PUI = Pharmacie à usage intérieur).

Comment utiliser les boîtes à aiguilles ?

- Rangez les boîtes à aiguilles hors de la portée des enfants.
- Ne pas remplir la boîte à aiguilles au-delà du trait supérieur.
- Fermez la boîte à aiguilles définitivement avant élimination.
- Le délai de stockage de la boîte à aiguilles ne doit pas dépasser 3 mois.

Où faut-il rapporter les boîtes à aiguilles ?

Rapportez la boîte à aiguille fermée à un point de collecte. Pour connaître les points de collecte les plus proches, renseignez vous auprès de votre pharmacien/ médecin, de votre mairie, sur le site internet :

<http://nous-collectons.dastri.fr>



5 Comment conserver NovoSeven® ?

Avant ouverture :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée après « EXP » sur l'emballage et sur les étiquettes du flacon et de la seringue préremplie. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- À conserver dans l'emballage à une température ne dépassant pas 25°C.
- Ne pas congeler afin de ne pas endommager le flacon de solvant.

Après reconstitution :

- NovoSeven® doit être utilisé en une seule fois pour éviter les infections.

Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution de NovoSeven® reconstituée, vous devez la 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.

6 En savoir plus sur l'utilisation de NovoSeven®

Vers qui se tourner pour obtenir de l'aide et des informations complémentaires ?

Ne restez pas seul avec vos doutes et vos interrogations. Beaucoup de personnes peuvent vous aider. Si vous avez une question ou besoin d'un conseil, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin ou votre pharmacien. Le service d'information médicale de Novo Nordisk se tient à votre disposition pour tout renseignement complémentaire au :

► N° Vert 0 800 80 30 70

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

de 9 heures à 18 heures
du lundi au vendredi.

Enfin, il existe des associations de malades auprès desquelles vous pouvez également obtenir des informations et du soutien (renseignez-vous auprès de votre médecin).





*Pour plus d'informations sur NovoSeven[®],
veuillez consulter la notice du produit*



ANNEXE VI

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration (voir Annexe II) et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration par le patient d'évènements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (voir Annexe IV) et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

ANNEXE VII

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire NovoSeven dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie, et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et à transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de NovoSeven dans le cadre de la RTU (voir Annexe III).

2. Des fiches de suivi permettant le recueil des données des patients traités dans le cadre de la RTU (voir Annexe II) et le formulaire de déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination des professionnels de santé (voir Annexe II).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
4. Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (voir Annexe IV) comprenant le formulaire de déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination des patients et le guide d'utilisation de NovoSeven à destination des patients (voir Annexe V). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
5. Un rappel des modalités de déclaration des événements indésirables (voir Annexe VI).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU). Il est également mis à disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire Novo Nordisk et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM. Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).