

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ZONOVATE[®]

Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

Turoctocog alfa

Poudre lyophilisée

250, 500, 1000, 1500, 2000 et 3000 UI/fiole

Facteur VIII de coagulation

Novo Nordisk Canada Inc.
300-2680, avenue Skymark
Mississauga (Ontario)
L4W 5L6 Canada

Date d'approbation :
le 19 mai 2017

Numéro de contrôle : 202690

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

ZONOVATE®

Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable 250, 500, 1000, 1500, 2000 et 3000 UI/fiole	Chlorure de sodium, saccharose <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Le facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué, ou turoctocog alfa, est une protéine purifiée de 1445 acides aminés et d'une masse moléculaire de 166 kDa environ (calculée en excluant les modifications post-traductionnelles). La molécule a été conçue pour être un polypeptide formé d'une chaîne lourde de 87 kDa et d'une chaîne légère de 79 kDa, unies par des interactions non covalentes. Dans le facteur VIII de type sauvage, la chaîne lourde contient diverses longueurs de domaine B, tandis que le turoctocog alfa contient un domaine B tronqué, constitué de 21 résidus d'acide aminé. Il a été démontré que six sites potentiels de sulfatation d'une tyrosine sont sulfatés dans la molécule de turoctocog alfa. Le site de sulfatation présent à la position Tyr1680 dans le facteur VIII endogène (de longueur complète), qui est important pour la liaison du facteur VIII au facteur de von Willebrand, est totalement sulfaté dans la molécule de turoctocog alfa.

Zonovate® est synthétisé par une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) modifiées génétiquement. En culture, cette lignée de cellules exprime le facteur VIII recombinant (rFVIII) dans le milieu de culture. Aucun additif d'origine humaine ou animale n'est utilisé dans les procédés de culture cellulaire et de purification employés dans la fabrication de **Zonovate®**. Le rFVIII est extrait du milieu de culture et purifié au moyen d'une série d'étapes de chromatographie. Les procédés de purification comprennent une étape de chromatographie d'immunoaffinité, durant laquelle un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur VIII sert à isoler sélectivement le rFVIII. Les procédés comprennent aussi une étape de chromatographie par perméation sur gel pour séparer le rFVIII des protéines à haut poids moléculaire. Les

procédés de fabrication comprennent une étape de traitement par détergent et une étape de filtration à travers des pores de 20 nanomètres destinée à retenir des virus. Le rFVIII synthétisé par les cellules CHO exerce les mêmes effets biologiques sur la coagulation que le facteur VIII humain naturel.

Zonovate[®] se présente sous forme d'une poudre blanche ou jaune pâle, stérile, non pyrogène pour injection intraveineuse. L'étiquette de chaque fiole de **Zonovate**[®] indique l'activité du rFVIII exprimée en unités internationales (UI) et déterminée au moyen du dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne, à l'aide d'une matière de référence calibrée en fonction d'un étalon international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les concentrés de facteur VIII. Une UI, définie en fonction de l'étalon de l'OMS pour le FVIII humain, correspond approximativement à l'activité du FVIII présent dans 1 mL de plasma humain frais. L'activité spécifique de **Zonovate**[®] est d'environ 8300 UI/mg de protéine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Zonovate[®], le facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué, est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques,
- la prise en charge périopératoire,
- la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Zonovate[®] n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Willebrand.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur **Zonovate**[®] n'ont pas porté sur des patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. La dose d'un patient âgé, comme de tout patient recevant **Zonovate**[®], doit être individualisée.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de **Zonovate**[®] ont été démontrées chez les patients pédiatriques de 1 an à moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer **Zonovate**[®], il est essentiel de s'assurer que le trouble de la coagulation est bien un déficit en facteur VIII. On ne peut pas s'attendre à ce que ce produit soit utile pour traiter d'autres types de déficit.

Carcinogénèse et mutagenèse

Zonovate[®] n'a fait l'objet d'aucune étude animale de longue durée pour déterminer son pouvoir carcinogène et d'aucune étude pour déterminer ses effets sur la génotoxicité ou la fertilité. Une évaluation du pouvoir carcinogène de **Zonovate**[®] n'a révélé aucun risque carcinogène.

Système immunitaire

Hypersensibilité : Comme tel est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec **Zonovate**[®]. Le produit contient des traces de protéines de hamster, qui peuvent causer des réactions allergiques chez certains patients. Les patients doivent être avertis que, si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, ils doivent interrompre immédiatement le traitement par **Zonovate**[®] et communiquer avec leur médecin ou chercher à obtenir des soins médicaux d'urgence. Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité, entre autres : éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc anaphylactique, le traitement médical habituel doit être administré.

Inhibiteurs : La formation d'anticorps neutralisants (appelés inhibiteurs) contre le facteur VIII est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines de classe IgG dirigées contre l'activité procoagulante du facteur VIII et sont quantifiés en unités Bethesda (UB) par millilitre de plasma à l'aide du dosage de Bethesda modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs dépend de l'exposition au facteur VIII, le risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Il est rare que des inhibiteurs apparaissent après 100 jours d'exposition.

Tous les patients recevant **Zonovate**[®] doivent être surveillés de près par une observation clinique appropriée et des examens de laboratoire afin de déceler l'apparition d'inhibiteurs (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

Il est fortement recommandé de prendre en note le nom et le numéro de lot du produit chaque fois que **Zonovate**[®] est administré à un patient, pour maintenir un lien entre le patient et le lot du produit médicinal.

Considérations périopératoires

Zonovate® est indiqué pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. Il est important de surveiller attentivement le traitement substitutif, surtout pour les opérations majeures ou les hémorragies qui menacent la vie. Des données sur la chirurgie ne sont pas disponibles pour les enfants.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude de reproduction animale n'a été menée sur **Zonovate®**. Étant donné que l'hémophilie A touche rarement des femmes, on n'a aucune expérience sur l'administration de facteur VIII durant la grossesse. Par conséquent, **Zonovate®** ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est nettement indiqué.

Femmes qui allaitent : On ignore si **Zonovate®** passe dans le lait humain. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait humain, la prudence s'impose lorsque **Zonovate®** est administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Tableau 1-1 : Répartition des patients pédiatriques en fonction de l'âge

	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 18 ans	Total
Nombre de patients exposés	31	32	24	87
Nombre de patients sous prophylaxie régulière	31	32	24	87
Nombre de patients traités pour des saignements inattendus	24	25	21	71

Le facteur VIII présente une demi-vie plus courte et une récupération plus faible chez les enfants que chez les adultes. Étant donné que la clairance du facteur VIII (par kilogramme de poids corporel) est plus élevée dans la population pédiatrique, des doses plus élevées ou plus fréquentes basées sur le poids corporel pourraient être nécessaires (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques de **Zonovate®** n'ont pas porté sur des patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondaient différemment des patients plus jeunes.

Surveillance et examens de laboratoire

Les patients doivent être surveillés afin de déceler l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur prévue ou si une hémorragie n'est pas enrayée par une dose adéquate, il faut rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII

par un dosage. Chez les patients ayant un inhibiteur, le traitement par facteur VIII pourrait ne pas être efficace et d'autres traitements doivent être envisagés. Ces patients devraient être adressés à des médecins expérimentés dans les soins des hémophiles ayant des inhibiteurs du facteur VIII.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Par définition, les effets indésirables sont les événements indésirables qui ont été considérés comme ayant un lien possible ou probable avec **Zonovate**[®] par l'investigateur ou Novo Nordisk.

Durant l'ensemble des études cliniques sur **Zonovate**[®], 30 effets indésirables ont été constatés chez 19 des 214 patients exposés à **Zonovate**[®]. Sur ces 30 effets indésirables, 2 sont survenus chez 1 des 31 patients âgés de moins de 6 ans, aucun n'a été observé chez les patients de 6 à 18 ans, et 28 ont été notés chez 18 des 127 adultes. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au point d'injection (2,3 %) et l'élévation d'enzymes hépatiques (1,4 %).

Immunogénicité

Les patients ont été surveillés pour déceler l'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII et d'anticorps dirigés contre des protéines ovariennes de hamster chinois (CHO) et des protéines murines.

Inhibiteurs du FVIII : Aucun patient n'a présenté des inhibiteurs du facteur VIII. Un enfant de 22 mois a eu un dosage Bethesda positif (1,3 BU) pour des inhibiteurs du FVIII après 15 jours d'exposition, mais le résultat n'a pas été confirmé par un second échantillon pris après 5 jours d'exposition de plus. La récupération du facteur VIII *in vivo* était normale et aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée chez ce patient.

Anticorps anti-CHO : Aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée en lien avec des anticorps anti-CHO. Des anticorps anti-CHO ont été détectés chez 19 patients. Chez 2 d'entre eux, ces anticorps ont été détectés seulement après le traitement et, chez 6 patients, ils n'ont été détectés qu'avant le traitement. Chez les 11 autres sujets, les anticorps ont été détectés soit tout le long de l'étude (6 sujets), seulement temporairement (2 sujets) ou encore au début et à la fin de l'étude, mais pas durant le traitement (3 sujets).

Anticorps antimurins : Aucun patient n'a présenté de nouveaux anticorps antimurins.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais

cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Tableau 1-2 : Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les études cliniques*

	Nombre de patients	% de patients ayant l'effet indésirable	Nombre d'épisodes de l'effet indésirable
Nombre de patients	214		
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Réactions au point d'injection**	5	2,3	5
Troubles hépatobiliaires			
Élévation d'enzymes hépatiques***	3	1,4	4

* Calcul basé sur le nombre total de patients uniques ayant participé à l'ensemble des études cliniques (214).

** Les réactions au point d'injection comprennent l'érythème au point d'injection, l'extravasation au point d'injection et le prurit au point d'injection.

*** Les enzymes hépatiques en question sont l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, la gamma-glutamyltransférase et la bilirubine.

Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) au cours des essais cliniques

Troubles cardiaques : tachycardie sinusale (0,5 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pyrexie (0,9 %), fatigue (0,5 %), avoir chaud (0,5 %), œdème périphérique (0,5 %)

Blessure, empoisonnement et complications de l'administration : contusion (0,5 %)

Examens : hausse de la fréquence cardiaque (0,5 %)

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs : arthropathie (0,9 %), douleurs musculosquelettiques (0,5 %), raideur musculosquelettique (0,5 %), douleur dans les extrémités (0,5 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (0,5 %), céphalée (0,5 %)

Troubles psychiatriques : insomnie (0,5 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions (0,5 %)

Troubles vasculaires : hypertension (0,5 %), lymphœdème (0,5 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec **Zonovate®**.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Pour administration intraveineuse après reconstitution seulement.
- Le traitement par **Zonovate**[®] doit débuter sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie A.
- L'innocuité et l'efficacité du produit chez des patients non traités précédemment n'ont pas été établies.
- La quantité administrée de facteur VIII est exprimée en unités internationales (UI), qui sont reliées à l'étalon actuel de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (en fonction d'un étalon international pour le facteur VIII dans le plasma).
- Une UI d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans 1 mL de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 UI de facteur VIII par kilogramme de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dL. La formule suivante permet de calculer la dose nécessaire :

Dose nécessaire (UI) = poids corporel (kg) x élévation souhaitée du taux de facteur VIII (UI/dL ou % de la normale) x 0,5 (UI/kg par UI/dL)

- La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, du lieu et de l'intensité du saignement, et de l'état clinique du patient.
- La quantité de **Zonovate**[®] à administrer et la fréquence d'administration doivent être adaptées à l'efficacité clinique du traitement dans le cas en question.

Dose recommandée et ajustement posologique

Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques

Un guide sur l'administration de **Zonovate**[®] pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques est fourni dans le tableau 1-3. L'administration doit avoir pour but de maintenir l'activité plasmatique du facteur VIII à une valeur égale ou supérieure au taux plasmatique (en % de la normale ou en UI/dL) indiqué dans le tableau 1-3.

Tableau 1-3 : Posologie pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques

Intensité de l'hémorragie	Taux de facteur VIII nécessaire (UI/dL ou % de la normale)	Fréquence des doses (heures) et durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie mineure</u> Début d'hémarthrose ou de saignement musculaire ou buccal	20-40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la cicatrisation ou la fin de l'épisode hémorragique d'après la disparition de la douleur
<u>Hémorragie modérée</u> Hémarthrose, saignement musculaire ou hématome plus étendus	30-60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou davantage, jusqu'à la disparition de la douleur et de l'incapacité aiguë
<u>Hémorragie majeure</u> Hémorragie qui menace la vie	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace

Prise en charge périopératoire

Un guide sur l'administration de **Zonovate®** pour la prise en charge périopératoire est fourni dans le tableau 1-4. On devrait envisager de maintenir l'activité plasmatique du facteur VIII à une valeur égale ou supérieure au taux plasmatique (en % de la normale ou en UI/dL) indiqué dans le tableau 1-4.

Tableau 1-4 : Posologie pour la prise en charge périopératoire

Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (UI/dL ou % de la normale)	Fréquence des doses (heures) et durée du traitement (jours)
<u>Opération mineure</u> y compris extraction dentaire	30-60	Répéter l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, si nécessaire, jusqu'à la cicatrisation
<u>Opération majeure</u>	80-100 (avant et après l'opération)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation adéquate de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours de plus pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL)

Au cours du traitement, une détermination appropriée du taux de facteur VIII est conseillée pour guider le choix de la dose à administrer et de la fréquence des injections. Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure en particulier, il est indispensable de surveiller le traitement substitutif avec précision, au moyen d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII). La réponse au facteur VIII peut varier d'un patient à l'autre, ce qui donne lieu à des taux de récupération *in vivo* différents et à des demi-vies différentes.

Prophylaxie régulière

Un guide sur l'administration de **Zonovate®** pour la prophylaxie régulière est fourni dans le tableau 1-5.

Tableau 1-5 : Posologie pour la prophylaxie régulière

Patients	Dose de facteur VIII nécessaire (UI/kg)	Fréquence des doses (jours)
Adultes et adolescents (≥ 12 ans)	20-50	3 fois par semaine
	20-40	Tous les 2 jours
Enfants (< 12 ans)	25-60	3 fois par semaine
	25-50	Tous les 2 jours

Dose oubliée

En général, il n'est pas nécessaire de doubler la dose pour compenser une dose oubliée. On devrait conseiller aux patients d'administrer immédiatement une dose habituelle de **Zonovate®** et de poursuivre le traitement à des intervalles réguliers, au besoin.

Reconstitution

Teneur de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Concentration approximative après la reconstitution
250 UI/fiole	4 mL	62,5 UI/mL
500 UI/fiole	4 mL	125 UI/mL
1000 UI/fiole	4 mL	250 UI/mL
1500 UI/fiole	4 mL	375 UI/mL
2000 UI/fiole	4 mL	500 UI/mL
3000 UI/fiole	4 mL	750 UI/mL

Pour des instructions détaillées sur la préparation et l'administration de Zonovate®, voir la PARTIE III de la présente monographie.

Administration

- Il est recommandé d'administrer **Zonovate**[®] immédiatement après la reconstitution.
- Si la solution **Zonovate**[®] reconstituée ne peut pas être administrée immédiatement, il faut la garder dans la fiole, sans retirer l'adaptateur et la seringue, à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant 4 heures au maximum ou au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, pendant 24 heures au maximum.
- Ne pas congeler la solution **Zonovate**[®] reconstituée ni la conserver dans une seringue. Protéger la solution **Zonovate**[®] reconstituée de la lumière directe.
- Après la reconstitution, la solution paraît limpide ou légèrement opalescente (pas tout à fait claire). Ne pas utiliser une solution qui est trouble ou qui contient des dépôts.
- La vitesse de perfusion recommandée pour **Zonovate**[®] est de 1–2 mL/min. La vitesse doit être déterminée en fonction du confort du patient.
- Ne pas mélanger **Zonovate**[®] avec un autre médicament ou une autre solution intraveineuse.

Injection de **Zonovate[®] au moyen d'un raccord sans aiguille pour cathéter intraveineux**

La seringue préremplie de solvant et l'adaptateur stérile constituent un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro[®].

Mise en garde : La seringue préremplie MixPro[®] est faite de verre et est conçue pour être compatible avec un raccord Luer Lock habituel. Certains raccords sans aiguille qui ont un perforateur interne sont incompatibles avec cette seringue préremplie. Cette incompatibilité peut empêcher l'administration du médicament ou entraîner des dommages au raccord sans aiguille.

Suivre le mode d'emploi fourni avec le raccord sans aiguille. L'utilisation d'un raccord sans aiguille peut nécessiter l'aspiration de la solution reconstituée dans une seringue de plastique Luer Lock stérile habituelle de 10 mL.

En cas de questions ou de difficulté à fixer la seringue préremplie de solvant à un dispositif de type Luer Lock, communiquer avec Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

Pour des instructions détaillées sur l'administration de **Zonovate**[®], voir la PARTIE III de la présente monographie.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec votre centre de traitement de l'hémophilie ou le centre antipoison de votre région.

Aucun symptôme associé à une surdose n'a été signalé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Zonovate[®] remplace temporairement le facteur VIII qui est nécessaire à une hémostase efficace, mais qui est absent.

Zonovate[®] contient un facteur VIII de coagulation humain recombinant, appelé facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué; cette glycoprotéine présente la même structure que le facteur VIII humain activé et des modifications post-traductionnelles similaires à celles de la molécule dérivée du plasma.

Lorsque le FVIII est perfusé à un patient hémophile, il se lie au facteur de von Willebrand endogène dans la circulation sanguine du patient. Le facteur VIII et le facteur de von Willebrand constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant l'activation du facteur X. Le facteur X activé transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme à son tour le fibrinogène en fibrine, ce qui permet la formation d'un caillot. L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe, dû à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par l'apparition de saignements abondants au niveau d'articulations, de muscles ou d'organes internes, spontanément ou à la suite d'un trauma accidentel ou chirurgical. Grâce au traitement substitutif, le taux plasmatique de facteur VIII augmente, ce qui permet une correction temporaire du déficit et de la tendance hémorragique.

Pharmacodynamie

Le temps de céphaline activé (TCA) est prolongé chez les patients hémophiles A. La détermination du TCA est un moyen traditionnel de mesurer l'activité biologique du FVIII *in vitro*. Pendant sa période d'efficacité, un traitement par **Zonovate**[®] normalise le TCA.

Pharmacocinétique

Toutes les études pharmacocinétiques sur **Zonovate**[®] ont été menées chez des patients traités précédemment pour une hémophilie A grave (facteur VIII ≤ 1 %). Les échantillons de plasma ont été analysés au moyen d'un dosage chromométrique en un temps et d'un dosage chromogénique.

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique ouverte, multicentrique et multinationale à dose unique, 23 patients atteints d'hémophilie A grave ont reçu **Zonovate**[®] à raison de 50 UI/kg par voie intraveineuse. Deux patients avaient moins de 18 ans (13 et 17 ans). Les paramètres pharmacocinétiques des 20 patients qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau 1-6.

Tableau 1-6 : Pharmacocinétique d'une dose unique de Zonovate® chez des adultes ou adolescents atteints d'hémophilie A grave (facteur VIII ≤ 1 %), selon le dosage chronométrique et le dosage chromogénique

Paramètre	Dosage chronométrique (N = 23)	Dosage chromogénique (N = 20)*
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Récupération incrémentielle (UI/mL)/(UI/kg)	0,019 (0,004)	0,028 (0,006)
ASC (UI*h/mL)	13,64 (4,14)	18,70 (5,08)
Cl (mL/h/kg)	4,04 (1,43)	2,87 (0,80)
t _{1/2} (h)	10,69 (4,84)	11,96 (9,28)
V _{éq} (mL/kg)	56,11 (13,28)	44,31 (28,17)
C _{max} (UI/mL)	1,02 (0,21)	1,54 (0,29)
TMS (h)	15,22 (6,24)	16,40 (10,14)

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; Cl = clairance; C_{max} = concentration maximale; ET = écart type; t_{1/2} = demi-vie terminale; TMS = temps moyen de séjour; V_{éq} = volume apparent de distribution à l'état d'équilibre.

* Les échantillons de 3 des 23 sujets de l'étude n'ont pas été analysés avec le dosage chromogénique.

Dans le cadre d'une autre étude pharmacocinétique, 28 patients pédiatriques atteints d'hémophilie A grave (14 patients de moins de 6 ans et 14 patients de 6 à moins de 12 ans) ont reçu une dose unique de Zonovate® à raison de 50 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques de Zonovate® dans les deux groupes sont résumés dans le tableau 1-7.

Tableau 1-7 : Pharmacocinétique d'une dose unique de Zonovate® chez 28 enfants atteints d'hémophilie A grave (FVIII ≤ 1 %), selon le dosage chronométrique et le dosage chromogénique

Paramètre	Dosage chronométrique		Dosage chromogénique	
	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Récupération incrémentielle (UI/mL)/(UI/kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)
ASC (UI*h/mL)	9,89 (4,14)	11,09 (3,73)	12,21 (4,38)	14,36 (3,48)
Cl (mL/h/kg)	6,26 (3,73)	5,02 (1,67)	4,60 (1,75)	3,70 (1,00)
t _{1/2} (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)
V _{éq} (mL/kg)	57,30 (26,75)	46,82 (10,62)	55,79 (23,71)	41,23 (6,00)
C _{max} (UI/mL)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)
TMS (h)	9,65 (2,46)	9,91 (2,57)	12,09 (1,88)	11,61 (2,32)

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; Cl = clairance; C_{max} = concentration maximale; ET = écart type; t_{1/2} = demi-vie terminale; TMS = temps moyen de séjour; V_{éq} = volume apparent de distribution à l'état d'équilibre.

Une certaine variation des paramètres pharmacocinétiques de Zonovate® a été observée entre les enfants et les adultes. En effet, la Cl était plus élevée et la t_{1/2}, plus brève chez les enfants que chez les adultes hémophiles A; cela pourrait être dû en partie au fait que le volume plasmatique

par kilogramme de poids corporel est plus élevé chez les jeunes patients.

L'activité du facteur FVIII peut être surveillée avec le dosage chromométrique en un temps ou le dosage chromogénique après l'administration de **Zonovate**[®].

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

À conserver au réfrigérateur (2-8 °C). Éviter le gel.

Garder la fiole dans sa boîte pour la protéger de la lumière.

Les fioles de **Zonovate**[®] peuvent être conservées au réfrigérateur (2-8 °C) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Pendant sa durée de conservation, **Zonovate**[®] peut aussi être conservé à la température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une seule période de 12 mois au maximum. Une fois retiré du réfrigérateur, le produit ne peut plus y être remis. Écrire sur la boîte la date du début de la conservation à la température ambiante.

Ne pas utiliser **Zonovate**[®] après la fin de la période de 12 mois de conservation à la température ambiante ou après la date de péremption indiquée sur la boîte, selon la première éventualité.

Après la reconstitution :

La stabilité chimique et physique de la solution **Zonovate**[®] reconstituée a été démontrée pendant 24 heures de conservation entre 2 et 8 °C et 4 heures de conservation à ≤ 30 °C. D'un point de vue microbiologique, **Zonovate**[®] devrait être administré immédiatement après la reconstitution. Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, il devrait être administré dans un délai de 4 heures s'il est conservé à ≤ 30 °C ou dans un délai de 24 heures s'il est conservé entre 2 et 8 °C. Conserver le produit reconstitué dans sa fiole.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Zonovate[®] se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche, en fioles à usage unique. **Zonovate**[®] est disponible aux teneurs de 250, 500, 1000, 1500, 2000 et 3000 UI/fiole.

Le solvant fourni pour reconstituer **Zonovate**[®] est une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, limpide et incolore, dans une seringue préremplie.

L'emballage de **Zonovate**[®] contient 1 fiole de **Zonovate**[®] ainsi que 1 seringue préremplie de solvant et 1 adaptateur stérile, qui forment le système de reconstitution sans aiguille MixPro[®].

Chaque emballage de **Zonovate**[®] contient :

- 1 fiole en verre de type I, contenant la poudre **Zonovate**[®], fermée avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle
- 1 adaptateur stérile (muni d'un filtre de 25 micromètres) pour la reconstitution
- 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant, munie d'une valve antiretour (polypropylène), d'un piston (caoutchouc bromobutyle) et d'un capuchon avec bouchon (bromobutyle)
- 1 tige de piston (polypropylène)

Après la reconstitution, **Zonovate**[®] contient les substances suivantes :

Substance	Contenu par fiole	Fonction
Chlorure de sodium*	18 mg/mL	Stabilisant
L-histidine	1,5 mg/mL	Tampon
Saccharose	3 mg/mL	Gonflant
Polysorbate 80	0,1 mg/mL	Surfactant
L-méthionine	0,055 mg/mL	Antioxydant
Chlorure de calcium dihydraté	0,25 mg/mL	Stabilisant

* La quantité de chlorure de sodium provient de la poudre et du solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) utilisé pour la reconstitution.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

Nom chimique : turoctocog alfa

Formule moléculaire : $C_{7480}H_{11379}N_{1999}O_{2194}S_{68}$

Masse moléculaire : 166 kDa (calcul excluant les modifications post-traductionnelles)

Formule développée :

Chaîne lourde

```
ATRRYYLGAV ELSWDVMQSD LGELPVDARF PPRVPSFPP NTSVVYKKTLL
FVEFTDHLFN IAKFRPPWVG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAHYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVMQV LKENGPMASD
FLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVQR EGGLEAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSNHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISE ITFLTAQTLTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSQP EEPQLRMKNN EEAEEDYDDDL
TDSEMDVVRV DDDNSPSPIQ IRSAKKKPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL
APDRSYKSO YLNNQPQRIQ RYKVKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHEGSLIG
FLLYGEVGDV LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRFPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNMV RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEV IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLSQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTFDLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL PFFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYVE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
QNFPVLKRHQ R
```

Chaîne légère

```
EITRRTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPKRFVK PNETKTYFKV QHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPMGMA SGHIRDFQIT ASGQYQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQKFSLLYI
SQFIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSGKHN IFNPPIIARY
IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFGQND SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
```

Figure 1 : Structure principale du facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué montrant les ponts disulfures

Propriétés physicochimiques :

Apparence, couleur, état physique	Le turoctocog alfa purifié est contenu dans une solution. La solution est limpide et incolore
Solubilité	L'apparence physique du turoctocog alfa est une solution
Solubilité aqueuse en fonction du pH	À un pH de 4,5 ou moins, une précipitation est observée À un pH de 5,7 ou plus, une pleine solubilité est observée. Néanmoins, à un pH supérieur à 7,5, une dégradation se produit
pI	Comme le turoctocog alfa est un mélange de diverses glycoformes, il ne possède pas un pI distinct

Caractéristiques du produit

Le facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué, ou turoctocog alfa, est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Les modifications post-traductionnelles délibérées de la molécule comprennent des ponts disulfures, la sulfatation des tyrosines et des glycosylations (voir figure 2). Six sites potentiels de sulfatation d'une tyrosine sont présents dans la molécule et leur sulfatation a été confirmée. Les sites de glycosylation peuvent avoir une liaison O- ou N-glycosidique et peuvent être occupés en totalité ou en partie. Deux N-glycosylations sont présentes dans la chaîne légère et deux N-glycosylations sont présentes dans la chaîne lourde, et la majorité des structures biantennées sont sialylées. Deux sites d'O-glycosylation sont présents dans la chaîne légère et un site d'O-glycosylation est présent dans le domaine B. Comme les deux sites d'O-glycosylation de la chaîne légère ne sont pas occupés dans la majorité des cas, ils ne sont pas illustrés dans la figure 2. La figure qui suit donne un aperçu des domaines du FVIII.

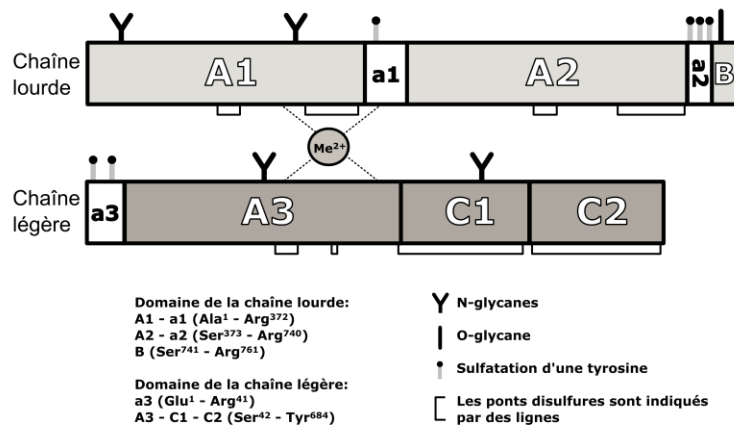


Figure 2 : Structure du facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué montrant les domaines du FVIII (A1, a1, A2, a2, B, a3, A3, C1, C2) et les modifications post-traductionnelles

Zonovate® est un concentré de facteur VIII de troisième génération; il est intrinsèquement exempt du risque de transmission d'agents pathogènes humains par le sang, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite et le parvovirus, parce qu'il n'est pas dérivé de sang humain et qu'il est produit dans une lignée de cellules bien caractérisées en l'absence de substances d'origine humaine ou animale. Son processus de fabrication comprend une étape de chromatographie par perméation sur gel pour séparer le rFVIII des protéines à haut poids moléculaire, ce qui donne un produit actif d'une grande pureté. Pour rehausser le profil de sécurité virale du produit et rassurer davantage les personnes touchées par l'hémophilie A, le procédé de fabrication comprend une étape de traitement par détergent et une étape de filtration à travers des pores de 20 nanomètres destinée à retenir des virus.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)*	Sexe
Étude 3543 (étude pivot)	Étude ouverte, multicentrique, non comparative, qui a évalué l'innocuité et l'efficacité de Zonovate [®] pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients traités précédemment pour l'hémophilie A Sous-étude : Innocuité et efficacité de Zonovate [®] pour la prévention et le traitement des saignements durant des interventions chirurgicales chez les patients atteints d'hémophilie A	<u>Prévention</u> 20-50 UI/kg 3 fois par semaine ou 20-40 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée : FVIII > 0,5 UI/mL <u>Chirurgie</u> À la discrétion de l'investigateur. Activité minimale visée du FVIII > 0,5 UI/mL. Doses déterminées en fonction des pratiques habituelles du centre de traitement.	Étude et sous-étude réunies : 150 adolescents ou adultes atteints d'hémophilie A grave. Sous-étude sur la chirurgie : 9 adolescents ou adultes atteints d'hémophilie A grave	Moyenne = 28 ans Extrêmes = 12 à 60 ans	Masculin
Étude 3545 (étude pédiatrique)	Étude ouverte, multicentrique, non comparative, qui a évalué l'innocuité et l'efficacité de Zonovate [®] chez les enfants traités précédemment pour l'hémophilie A	<u>Prévention</u> 25-60 UI/kg 3 fois par semaine ou 25-50 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée : FVIII > 0,5 UI/mL	63 enfants (de moins de 12 ans) atteints d'hémophilie A grave	Moyenne = 6 ans Extrêmes = 1 à 11 ans	Masculin
Étude 3568 (prolongation des études 3543 et 3545)	Étude sur l'innocuité et l'efficacité de Zonovate [®] pour la prévention et le traitement à la demande des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A Sous-étude : Efficacité et innocuité de Zonovate [®] pour la prévention et le traitement des saignements durant des interventions chirurgicales chez les patients atteints d'hémophilie A	<u>Prévention</u> 20-60 UI/kg 3 fois par semaine ou 20-50 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée : FVIII > 0,5 UI/mL <u>Chirurgie</u> À la discrétion de l'investigateur. Activité minimale visée du FVIII > 0,5 UI/mL. Doses déterminées en fonction des pratiques habituelles du centre de traitement.	55 enfants, 23 adolescents et 110 adultes atteints d'hémophilie A grave	Moyenne = 21 ans Extrêmes = 1 à 60 ans	Masculin

* Au début de l'étude.

Résultats des études

Trois études ouvertes, multicentriques, non comparatives ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de **Zonovate**[®] pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients traités précédemment pour l'hémophilie A grave (activité du facteur VIII ≤ 1 %). Il s'agit d'une étude pivot menée auprès de 150 adultes ou adolescents (étude 3543), d'une étude menée chez 63 patients pédiatriques (étude 3545) et d'une étude de prolongation (étude 3568).

Ces études ont réuni 213 patients exposés à **Zonovate**[®] : 24 adolescents de 12 à 18 ans et 126 adultes de 18 à 60 ans (≥ 150 jours d'exposition) ont participé à l'étude pivot, et 63 patients pédiatriques (31 de 1 à < 6 ans et 32 de 6 à < 12 ans) (≥ 50 jours d'exposition) sans inhibiteurs, à l'étude pédiatrique. Sur ces 213 patients, 187 ont participé à l'étude de prolongation sur l'innocuité. Tous les sujets ont reçu un traitement préventif. Le traitement des épisodes hémorragiques inattendus qui sont survenus chez les patients sous prophylaxie régulière et chez les 14 patients qui ont subi une opération (14-54 ans) était laissé à la discrétion de l'investigateur.

Des inhibiteurs du facteur VIII ne sont pas apparus durant plus de 54 000 jours d'exposition cumulative (soit 342 patients-années) dans le cadre de ces essais cliniques de phase IIIa.

Prophylaxie régulière

213 sujets ont reçu **Zonovate**[®] pour la prophylaxie régulière. Le schéma prophylactique des 150 sujets adolescents ou adultes était de 20-40 UI/kg tous les 2 jours ou de 20-50 UI/kg 3 fois par semaine. Le schéma prophylactique des 63 sujets pédiatriques était de 25-50 UI/kg tous les 2 jours ou de 25-60 UI/kg 3 fois par semaine. La majorité des sujets (> 80 %) ont été traités 3 fois par semaine.

Tableau 2-1 : Taux de saignements annualisé (TSA) et dose prophylactique

	Enfants de 0 à < 6 ans	Enfants de 6 à < 12 ans	Adolescents (12 à < 18 ans)	Adultes (≥ 18 ans)	Total
Nombre de patients	31	32	24	126	213
Étude 3543 (adultes et adolescents)					
<u>Nombre de patients</u>	-	-	24	126	150
TSA moyen*	-	-	5,6	6,7	6,5
TSA médian (EIQ)	-	-	4,0 (6,8)	3,6 (9,0)	3,7 (8,7)
<u>Dose prophylactique par patient (UI/kg de PC)</u>	-	-	-	-	-
Moyenne (ET)	-	-	23,3 (6,4)	24,6 (6,6)	24,4 (6,6)
Min.-max.	-	-	18,3-53,6	12,8-97,4	12,8-97,4
Étude 3545 (enfants)					
<u>Nombre de patients</u>	31	32	-	-	63
TSA moyen*	4,7	5,9	-	-	5,3
TSA médian (EIQ)	3,0 (6,1)	3,6 (8,7)	-	-	3,0 (8,5)
<u>Dose prophylactique par patient (UI/kg de PC)</u>	-	-	-	-	-
Moyenne (ET)	37,8 (8,8)	35,8 (8,9)	-	-	36,8 (8,9)
Min.-max.	3,4-73,9	3,2-59,7	-	-	3,2-73,9
Étude 3568 (prolongation)					
<u>Nombre de patients</u>	27	28	23	109	187
TSA moyen*	2,3	2,8	2,8	3,4	3,1
TSA médian (EIQ)	1,4 (3,0)	1,4 (4,3)	1,6 (3,3)	1,9 (3,6)	1,7 (3,6)
<u>Dose prophylactique par patient (UI/kg de PC)</u>	-	-	-	-	-
Moyenne (ET)	42,1 (9,9)	38,1 (9,1)	29,5 (9,4)	29,0 (7,9)	31,5 (9,7)
Min.-max.	3,9-82,7	20,3-71,4	20,0-73,9	12,0-86,0	3,9-86,0

EIQ : écart interquartile, ET : écart-type, PC : poids corporel.

* Moyenne estimée avec un modèle de Poisson pour tenir compte de la surdispersion.

** La réussite correspondait à une évaluation « excellente » ou « bonne ».

Maîtrise des épisodes hémorragiques inattendus

En tout, 499 saignements ont été rapportés chez les adolescents et les adultes (étude 3543) et 126 saignements chez les enfants (étude 3545). Durant la prolongation (étude 3568 réunissant tous les groupes d'âge), 752 nouveaux saignements ont été signalés. Une évaluation globale de l'efficacité a été effectuée par le patient (dans le cas d'un traitement à domicile) ou par l'investigateur du centre d'étude (dans le cas d'un traitement sous surveillance médicale) à l'aide d'une échelle en quatre points (excellente, bonne, modérée ou nulle). Le traitement d'un saignement était considéré comme une réussite si la réponse hémostatique était jugée excellente ou bonne. Le traitement était considéré comme un échec si la réponse hémostatique était jugée modérée ou nulle. Les saignements causés par un trauma étaient plus fréquents chez les patients pédiatriques, tandis que les saignements spontanés étaient plus fréquents chez les adolescents et les adultes. La grande majorité des saignements étaient d'une intensité légère ou modérée, et les articulations étaient le lieu d'atteinte le plus fréquent.

Chez les adultes et les adolescents, les saignements ont été considérés comme légers ou modérés dans 90 % des cas et graves dans 9 % des cas, et l'intensité n'a pas été consignée dans 1 % des cas. La majeure partie des saignements (66,5 %) étaient spontanés; 24,8 % étaient causés par un trauma et 8,6 % avaient une autre cause ou l'information était absente. Les saignements articulaires (75 % des saignements) étaient les plus fréquents.

Chez les enfants, les saignements ont été considérés comme légers ou modérés dans 91 % des cas et graves dans 6 % des cas, et l'intensité n'a pas été consignée dans 3 % des cas. La majeure partie des saignements (67 %) étaient causés par un trauma, 32 % étaient spontanés et la cause de 1 % des saignements n'a pas été consignée. La proportion des saignements causés par un trauma était de 83 % chez les enfants de 0 à < 6 ans et de 55 % chez les enfants de 6 à < 12 ans. Les saignements atteignaient le plus souvent les articulations (47 % des saignements).

Pendant l'étude de prolongation, les saignements ont été considérés comme légers ou modérés dans 88 % des cas et graves, dans 12 % des cas. La majorité des saignements (59 %) étaient spontanés et 41 % étaient causés par un trauma. Les articulations étaient le lieu le plus fréquent des saignements (72 % des saignements).

Tableau 2-2 : Consommation de Zonovate® et efficacité hémostatique selon le groupe d'âge et l'étude

	Enfants de 0 à < 6 ans	Enfants de 6 à < 12 ans	Adolescents (12 à < 18 ans)	Adultes (≥ 18 ans)	Total
Étude 3543 (adultes et adolescents)					
Nombre de patients	-	-	24	126	150
Nombre de saignements	-	-	67	432	499
Dose utilisée pour le traitement d'un saignement (UI/kg de PC)					
Moyenne (ET)	-	-	24,7 (8,7)	31,4 (10,9)	30,4 (10,8)
Min.-max.			12,4-48,4	9,8-61,1	9,8-61,1
Taux de réussite* (%)	-	-	71,6 %	82,2 %	80,8 %
% de saignements enrayés par une ou deux perfusions	-	-	89,6 %	89,4 %	89,4 %
Étude 3545 (enfants)					
Nombre de patients	31	32	-	-	63
Nombre de saignements	53	73	-	-	126
Dose utilisée pour le traitement d'un saignement (UI/kg de PC)					
Moyenne (ET)	45,5 (23,7)	37,6 (10,2)	-	-	40,4 (16,6)
Min.-max.	25,9-193,8	25,5-63,6			25,5-193,8
Taux de réussite* (%)	96,2 %	89,0 %	-	-	92,1 %
% de saignements enrayés par une ou deux perfusions	98,1 %	93,2 %	-	-	95,2 %
Étude 3568 (prolongation)					
Nombre de patients	27	28	23	109	187
Nombre de saignements	59	80	81	532	752
Dose utilisée pour le traitement d'un saignement (UI/kg de PC)					
Moyenne (ET)	43,5 (10,4)	42,4 (10,2)	31,1 (10,5)	35,7 (12,2)	36,2 (12,2)
Min.-max.	26,3-67,4	28,2-65,5	18,1-76,8	9,3-104,0	9,3-104,0
Taux de réussite* (%)	89,8 %	88,8 %	86,4 %	88,3 %	88,3 %
% de saignements enrayés par une ou deux perfusions	98,3 %	88,8 %	84,0 %	90,4 %	90,2 %

ET : écart-type; PC : poids corporel.

* La réussite correspondait à une évaluation « excellente » ou « bonne ».

Tableau 2-3 : Taux de réussite (réponse hémostatique) selon le lieu du saignement, le groupe d'âge et l'étude

Lieu du saignement	Total Saignements (taux de réussite)	Enfants de 0 à < 6 ans Saignements (taux de réussite)	Enfants de 6 à < 12 ans Saignements (taux de réussite)	Adolescents (12 à < 18 ans) Saignements (taux de réussite)	Adultes (≥ 18 ans) Saignements (taux de réussite)
Étude 3543 (adultes et adolescents)					
Articulaire	389 (80,2 %)	-	-	52 (71,2 %)	337 (81,6 %)
Sous-cutané	13 (69,2 %)	-	-	6 (66,7 %)	7 (71,4 %)
Musculaire	26 (88,5 %)	-	-	6 (66,7 %)	20 (95,0 %)
Gastro-intestinal	3 (66,7 %)	-	-	0 (-)	3 (66,7 %)
Autre ^b	46 (82,6 %)	-	-	3 (100 %)	43 (81,4 %)
Inconnu ^c	22 (86,4 %)	-	-	0 (-)	22 (86,4 %)
Étude 3545 (enfants)					
Articulaire	59 (96,6 %)	24 (95,8 %)	35 (97,1 %)	-	-
Sous-cutané	15 (100 %)	7 (100 %)	8 (100 %)	-	-
Musculaire	13 (100 %)	6 (100 %)	7 (100 %)	-	-
Muqueux	7 (85,7 %)	6 (83,3)	1 (100 %)	-	-
Autre ^b	30 (83,3 %)	10 (100 %)	20 (75,0 %)	-	-
Inconnu ^c	2 (-)	-	2 (-)	-	-
Étude 3568 (prolongation)					
Articulaire	586 (88,4 %)	25 (84,0 %)	51 (84,3 %)	67 (88,1 %)	443 (89,2 %)
Sous-cutané	38 (89,5 %)	13 (92,3 %)	9 (100 %)	2(50,0 %)	14 (85,7 %)
Musculaire	49 (81,6 %)	4 (100 %)	7 (85,7 %)	4(75,0 %)	34 (79,4 %)
Gastro-intestinal	2 (50,0 %)	1 (0 %)	0(-)	0 (-)	1 (100 %)
Muqueux	17 (88,2 %)	7 (100 %)	2(100 %)	0 (-)	8 (75,0 %)
Autre ^b	57 (93,0 %)	9 (100 %)	9(100 %)	8(87,5 %)	31 (90,3 %)
Inconnu ^c	3 (100,0 %)	0 (-)	2 (100 %)	0 (-)	1 (100 %)

^a Taux de réussite : nombre de réponses hémostatiques « excellentes » ou « bonnes »/nombre de saignements.

^b Autre : lieu indiqué comme étant « autre » dans le journal. Ce champ servait à consigner les saignements pour lesquels il n'y avait pas de lieu prédéterminé évident. Ces saignements pouvaient toucher un pied, une main, un orteil, un doigt, la gencive ou le nez, être une coupure ou une légère blessure à la tête, ou un saignement lié à une intervention dentaire.

^c Inconnu : le lieu du saignement n'a pas été inscrit dans l'espace prévu du journal.

Prise en charge périopératoire

Deux des premières études comprenaient un volet chirurgical portant sur les patients qui, au cours de l'étude, devaient subir une intervention chirurgicale majeure ou mineure nécessitant au moins 7 jours de traitement quotidien par le facteur VIII, y compris le jour de l'intervention. En tout, 14 opérations ont été effectuées chez 14 patients. À part un adolescent, tous les patients opérés étaient des adultes. Le traitement hémostatique a réussi dans tous les cas, aucun échec n'ayant été signalé.

Tableau 2-4 : Réponse hémostatique en fonction de l'intervention chirurgicale durant l'étude pivot et sa prolongation

Description de l'intervention	Type	Réponse hémostatique ^a	Âge du patient (ans)
Étude 3543 (adultes et adolescents)			
Arthroplastie du genou gauche	Majeure	Excellente	36
Arthroscopie et synovectomie, ménissectomie partielle	Mineure	Bonne	30
Extraction chirurgicale de la dent 48 et de la racine de la dent 12	Mineure	Excellente	22
Synovectomie du genou droit avec extirpation d'un greffon ostéosynthétique	Majeure	Bonne	25
Circoncision	Mineure	Excellente	14
Arthroplastie totale de la hanche gauche	Majeure	Excellente	25
Synovectomie de la cheville droite	Majeure	Excellente	29
Synovectomie de la cheville droite	Majeure	Excellente	24
Synovectomie de la cheville droite	Majeure	Excellente	18
Étude 3568 (prolongation)			
Arthroscopie de la cheville gauche	Majeure	Excellente	24
Arthroprothèse de la hanche gauche, réduction d'une fracture à un doigt	Majeure	Bonne	55
Proctocolectomie totale; réservoir iléoanal	Majeure	Excellente	21
Arthroprothèse du genou droit	Majeure	Bonne	28
Arthroplastie du genou et excision de la tête du radius (coude)	Majeure	Bonne	41

^a Réponse hémostatique durant l'intervention

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le facteur VIII est essentiel à la coagulation du sang et les patients hémophiles A ont des épisodes hémorragiques récidivants à cause de leur déficit en facteur VIII. Le facteur VIII activé par la thrombine (FVIIIa) agit comme cofacteur du facteur IXa (FIXa) à la surface des plaquettes activées, où le complexe FVIIIa/FIXa transforme le facteur X en facteur X activé (FXa). Le facteur VIII est une grosse glycoprotéine complexe qui est synthétisée dans le foie; dans la circulation, il est lié de manière non covalente au facteur de von Willebrand (vWF), ce qui forme un complexe. Ce complexe protège le facteur VIII de la dégradation en l'empêchant de se lier à la surface de phospholipides et à des récepteurs. La demi-vie plasmatique du facteur VIII dans le complexe avec le vWF est d'environ 12 heures chez l'humain.

La stabilité du facteur VIII circulant dépend de son interaction étroite non covalente avec sa protéine porteuse, le vWF. Sans la protection qu'offre sa liaison au vWF, le facteur VIII est dégradé beaucoup plus rapidement, ce qui peut être observé chez les patients ayant un déficit en vWF (maladie de vWF de type 3); il en résulte un déficit en facteur VIII endogène et une grande réduction de la demi-vie du facteur VIII administré par voie i.v. L'interaction entre **Zonovate**[®] et le vWF a été examinée et confirmée avec des études de pharmacologie *in vitro* durant lesquelles **Zonovate**[®] a présenté la même affinité de liaison au vWF que le facteur VIII.

Pharmacologie non clinique

Aucune préoccupation en matière d'innocuité n'est ressortie des études pharmacologiques d'innocuité menées sur des macaques de Buffon, car il n'y a eu aucun effet sur les paramètres pharmacologiques d'innocuité, comme la fréquence et l'amplitude respiratoires, les mesures comportementales, neurovégétatives ou neurologiques, la fréquence cardiaque, les intervalles ou la forme des ondes à l'électrocardiogramme et parce que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 5000 UI/kg, soit la dose maximale étudiée.

Pharmacologie clinique

Des études *in vitro* ont été effectuées sur du sang ou du plasma humain normal ou déficitaire en facteur VIII. Ces études ont démontré que les principales propriétés pharmacodynamiques de **Zonovate**[®] sont compatibles avec celles décrites dans la littérature médicale au sujet du facteur VIII endogène, un cofacteur important de l'activation du facteur X (FX) de coagulation dans la cascade de coagulation humaine qui aboutit à la formation de thrombine et d'un caillot de fibrine stable.

Pharmacocinétique clinique

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.

TOXICOLOGIE

Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction

Des études portant sur la cancérogénicité, la génotoxicité et la toxicité du produit pour la reproduction n'ont pas été menées chez des animaux.

Le tableau 2-5 donne un aperçu des études de toxicité non cliniques qui ont été réalisées.

Tableau 2-5 : Aperçu des études de toxicité

Description de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Principaux résultats
Étude sur la toxicocinétique de l'administration i.v. d'une dose unique croissante chez le macaque de Buffon mâle	Macaque de Buffon	Dose unique de 50, 250, 500, 1250, 2500 ou 5000 UI/kg par voie i.v. (chaque animal a reçu 2 doses différentes)	Toutes les doses ont été bien tolérées.
Toxicité de doses répétées			
Étude sur la toxicité de l'administration i.v. pendant 14 jours chez le rat	Rat	Doses quotidiennes de 0, 50, 250 ou 1250 UI/kg par voie i.v.	Les doses répétées ont été bien tolérées, aucun signe de toxicité locale ou générale n'ayant été observé. Des anticorps sont apparus chez la majorité des animaux après le traitement, quelle que soit la dose.
Étude sur la toxicité de l'administration i.v. pendant 14 jours suivis d'une période de récupération de 6 jours	Macaque de Buffon	Doses quotidiennes de 0, 50, 1000 ou 5000 UI/kg par voie i.v.	Étant donné que le turoctocog alfa est une substance d'une espèce étrangère, des anticorps neutralisants se sont formés chez la majorité des animaux traités, ce qui a donné lieu à une hémorragie plus abondante.
Génotoxicité	Non étudiée	S.O.	S.O.
Cancérogénicité	Non étudiée	S.O.	S.O.
Toxicité pour la reproduction et le développement	Non étudiée	S.O.	S.O.
Toxicité juvénile	Non étudiée	S.O.	S.O.
Tolérance locale			
Étude sur la tolérance locale 4 jours après une injection périverneuse, intraveineuse ou intra-artérielle chez le lapin	Lapin	20 UI/kg par voie i.v., i.a. ou périverneuse	Aucun effet toxique local n'a été observé.

RÉFÉRENCES

1. Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS®) in children and causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* (2006), 12 (Suppl. 4), 40-9.
2. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost* (2010), 8: 730-6.
3. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* (2008), 6: 1319-26.
4. Christiansen M.I.S, Balling K. W., Persson E et al. Functional characteristics of N8, a new recombinant FVIII. *Haemophilia* (2010), 16, 878-87.
5. Elm T, Karpf D.M, Øvlisen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new recombinant FVIII (N8) in haemophilia A mice. *Haemophilia* (2012), 18, 139-45.
6. Karpf D.M, Kjalke M, Thim L et al. Pharmacokinetics and ex vivo whole blood clot formation of a new recombinant FVIII (N8) in haemophilia A dogs. *Haemophilia* (2011), 17, e963–e968.
7. Kulkarni R, Karim F.A, Glamocanin S et al. Results from a large multinational clinical trial (guardianTM3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* (2013), 19, 698-705.
8. Lentz S.R, Misgav M, Ozelo M et al. Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* (2013), 19, 691-7.
9. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE) – an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011, Vol. 17, p854-9.

10. Nielsen P. F, Bak S, Vandahl B et al. Characterization of tyrosine sulphation in rFVIII (turoctocog alfa) expressed in CHO and HEK-293 cells. *Haemophilia* (2012), 1-2.
11. Thim L, Vandahl B, Karlsson J et al. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8). *Haemophilia* (2010), 16, 349-59.
12. Viuff D, Barrowcliffe TW, Saugstrup T et al. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia* (2011), 17, 695-702.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ZONOVATE®

Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée lorsque la mise en marché de **Zonovate®** a été approuvée au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur **Zonovate®**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Zonovate® sert à traiter et à prévenir les saignements chez les patients atteints d'hémophilie A.

Effets de ce médicament :

Les patients hémophiles A n'ont pas de facteur VIII ou leur facteur VIII ne fonctionne pas correctement. **Zonovate®** remplace le facteur VIII absent ou défectueux et aide ainsi le sang à former des caillots là où il y a un saignement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

N'utilisez pas **Zonovate®** à moins que votre médecin ait confirmé que vous avez l'hémophilie A.

Évitez d'utiliser **Zonovate®** si vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient. En cas de doute, communiquez avec votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Zonovate® n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Willebrand.

Ingrédient médicamenteux :

L'ingrédient médicamenteux est un facteur VIII de coagulation humaine produit par génie génétique. Le facteur VIII est une protéine qui se trouve naturellement dans le sang pour l'aider à coaguler.

Zonovate® ne contient aucun sang ou plasma humain, ni albumine, ni agent de conservation, ni additif d'origine animale ou humaine dans le produit fini, ce qui le rend intrinsèquement exempt du risque de transmission d'agents pathogènes par le sang, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite et le parvovirus.

Ingrédients non médicamenteux :

Zonovate® contient les ingrédients non médicamenteux suivants : chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80 et saccharose.

Formes posologiques :

Zonovate® se présente dans des fioles à usage unique qui contiennent nominalement 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 unités internationales (UI) par fiole, fournies avec une seringue préremplie contenant 4 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solvant). Après la reconstitution avec le solvant fourni, la solution injectable préparée contient la concentration suivante :

Teneur de la fiole	Concentration approximative de Zonovate® après la reconstitution
250 UI	62,5 UI/mL
500 UI	125 UI/mL
1000 UI	250 UI/mL
1500 UI	375 UI/mL
2000 UI	500 UI/mL
3000 UI	750 UI/mL

Chaque boîte de **Zonovate®** contient une fiole de poudre blanche ou jaune pâle, une seringue préremplie contenant 4 mL de solution limpide et incolore (solvant), une tige de piston et un adaptateur.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **Zonovate®** si :

- Vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament sans ordonnance ou une

- plante médicinale;
- Vous êtes enceinte, vous allaitez, vous pensez que vous pourriez être enceinte ou vous planifiez une grossesse.

Dites-le à votre médecin si vous pensez que votre saignement n'est pas maîtrisé par votre dose, car plusieurs raisons pourraient l'expliquer. Des anticorps contre le facteur VIII (aussi appelés « inhibiteurs du facteur VIII ») apparaissent chez certaines personnes qui prennent ce médicament. Les inhibiteurs du facteur VIII rendent **Zonovate**[®] moins efficace pour prévenir ou maîtriser un saignement. Si c'est votre cas, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus élevée de **Zonovate**[®] ou d'un autre médicament pour arrêter votre saignement.

N'augmentez pas votre dose totale de **Zonovate**[®] pour maîtriser un saignement sans en avoir parlé à votre médecin. Vous devriez le dire à votre médecin si vous avez reçu des concentrés de facteur VIII dans le passé, surtout si des inhibiteurs sont apparus, car le risque que ça se reproduise pourrait être plus élevé.

Si votre saignement ne cesse pas, communiquez avec votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie, ou rendez-vous à un hôpital immédiatement.

Zonovate[®] peut causer des effets secondaires graves, comme des réactions allergiques. Vous devez pouvoir les reconnaître pendant que vous prenez **Zonovate**[®]. Voyez la section « EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE ».

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'y a pas d'interactions connues entre **Zonovate**[®] et d'autres produits médicinaux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le traitement par **Zonovate**[®] sera commencé par un médecin ayant de l'expérience dans les soins de l'hémophilie A. Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a demandé. Si vous ne savez pas quoi faire au juste, communiquez avec votre médecin.

Zonovate[®] doit être injecté dans une veine. Lisez les instructions sur la préparation et l'administration de **Zonovate**[®] à la fin de ce feuillet.

Votre médecin calculera votre dose pour vous. Elle dépendra de votre poids et du but de votre traitement.

Dose habituelle :

Prévention des saignements

- La dose habituelle de **Zonovate**[®] est de 20 à 50 unités internationales (UI) par kilogramme de poids corporel.
- L'injection est administrée tous les 2 ou 3 jours.

Traitement d'un saignement

- La dose de **Zonovate**[®] est calculée en fonction du poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre.
- La quantité nécessaire de **Zonovate**[®] dépend du lieu du saignement et de sa gravité.

Emploi chez les enfants et les adolescents

Zonovate[®] peut être administré à des enfants. Les enfants de moins de 12 ans peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou plus fréquentes que les adultes. Les enfants de 12 ans ou plus et les adolescents peuvent prendre la même dose que les adultes.

Des données sur l'administration de **Zonovate**[®] à des enfants durant une intervention chirurgicale ne sont pas disponibles.

Surdosage :

Si vous avez pris plus de **Zonovate**[®] que vous deviez le faire, dites-le à votre médecin ou à votre centre de traitement de l'hémophilie, ou rendez-vous à un hôpital immédiatement.

En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, votre centre de traitement de l'hémophilie ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous prenez **Zonovate**[®] pour prévenir des saignements, vous devriez communiquer avec votre médecin si vous avez sauté une dose et ne savez pas comment compenser cet oubli.

Arrêt du traitement :

Si vous cessez de prendre **Zonovate**[®], il se peut que vous n'ayez plus de protection contre un saignement ou qu'un saignement en cours ne

s'arrête pas. Ne cessez pas de prendre **Zonovate**[®] sans en avoir parlé à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par **Zonovate**[®], dites-le à votre médecin le plus tôt possible.

Si des réactions allergiques soudaines et graves (réactions anaphylactiques) se produisent (un événement très rare), l'injection doit être interrompue sur-le-champ. Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un des premiers symptômes suivants :

- difficulté à respirer, essoufflement ou respiration sifflante
- oppression dans la poitrine
- enflure des lèvres et de la langue
- éruption cutanée, urticaire, papules ou démangeaisons généralisées
- étourdissements ou perte de connaissance
- tension artérielle basse (peau pâle et froide, battements cardiaques rapides)

Des symptômes graves, notamment de la difficulté à avaler ou à respirer ainsi que le visage ou les mains rouges ou enflés, nécessitent un traitement d'urgence rapide.

Si vous avez une réaction allergique, votre médecin pourrait changer votre médicament.

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- analyses sanguines montrant des changements dans le fonctionnement du foie
- réactions (rougeur et démangeaisons) autour du point où le médicament a été injecté

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- fatigue
- mal de tête
- étourdissements
- difficulté à dormir (insomnie)
- battements cardiaques rapides
- augmentation de la tension artérielle
- éruptions cutanées
- fièvre
- avoir chaud
- raideur musculaire
- douleurs musculaires
- douleurs dans les bras ou les jambes
- enflure des jambes et des pieds
- maladie articulaire
- ecchymose (bleu)

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents :

Les effets secondaires observés chez les enfants et les adolescents sont les mêmes que ceux observés chez les adultes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Manque d'effet (le saignement ne cesse pas après la prise de Zonovate [®])		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre
Peu fréquent	Réactions allergiques (p. ex. difficulté à respirer ou avaler, oppression dans la poitrine, enflure des lèvres et de la langue, éruption cutanée, urticaire, étourdissements, peau pâle et froide, battements cardiaques rapides, visage ou mains rouges ou enflés)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par **Zonovate**[®], communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

CONSERVATION DE CE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de portée et de vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur les étiquettes de la fiole, de l'adaptateur de la fiole et de la seringue préremplie. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Avant la reconstitution :

Conservez le médicament dans son emballage pour le protéger de la lumière. Évitez le gel.

Les fioles de **Zonovate**[®] peuvent être conservées au réfrigérateur (2–8 °C) jusqu'à la date de péremption ou à la température ambiante (au-dessous de 30 °C) pendant une seule période d'une durée maximale de 12 mois.

Si vous conservez **Zonovate**[®] à la température ambiante :

- Écrivez sur la boîte la date à laquelle le produit est sorti du réfrigérateur.
- N'utilisez pas le médicament plus de 12 mois après cette date, ni après la date de péremption indiquée sur la boîte si cela arrive plus tôt.
- Ne remettez pas le produit au réfrigérateur.

Après la reconstitution :

Zonovate[®] devrait être administré immédiatement après la reconstitution. Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution **Zonovate**[®] reconstituée, vous pouvez la garder dans sa fiole, sans enlever l'adaptateur et la seringue, à la température ambiante (au-dessous de 30 °C) pendant un maximum de 4 heures ou au réfrigérateur (2–8 °C) pendant un maximum de 24 heures. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le médicament pourrait devenir contaminé et causer une infection. Ne conservez pas la solution sans avoir consulté votre médecin.

INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

Si vous avez encore des questions ou si vous désirez obtenir plus de renseignements, communiquez avec votre médecin.

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.novonordisk.ca> ou en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc. au 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.

Zonovate[®] est une marque déposée de Novo Nordisk Health Care AG, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.
MixPro[®] est une marque déposée de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© Novo Nordisk Canada Inc. 2017

Dernière révision : mai 2017.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE ZONOVATE®

LISEZ CES INSTRUCTIONS ATTENTIVEMENT AVANT D'UTILISER ZONOVATE®.

Zonovate® est fourni sous forme de poudre. Avant de l'injecter (administrer), il faut le reconstituer avec le solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. La solution **Zonovate®** reconstituée doit être injectée dans une veine (injection intraveineuse). Le matériel contenu dans l'emballage est conçu pour reconstituer et injecter **Zonovate®**.

Vous aurez aussi besoin d'un nécessaire à perfusion (tubulure et aiguille à ailettes), de tampons stériles imbibés d'alcool, de tampons de gaze et de pansements. Ces fournitures ne sont pas fournies dans l'emballage de **Zonovate®**.

N'utilisez pas le matériel avant que votre médecin ou votre infirmière vous ait montré comment.

Ne manquez pas de vous laver les mains et de vous assurer que ce soit propre autour de vous.

Quand vous préparez et injectez un médicament directement dans une veine, il est important d'**employer une technique aseptique (propre et sans microbes)**. Une technique incorrecte peut introduire des microbes infectieux dans le sang.

N'ouvrez pas l'emballage avant d'être prêt(e) à utiliser le matériel.

N'utilisez pas le matériel s'il a été échappé ou s'il est endommagé. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.

N'utilisez pas le matériel après la date de péremption. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage. La date de péremption est imprimée sur la boîte, la fiole, l'adaptateur et la seringue préremplie.

N'utilisez pas le matériel si vous pensez qu'il est contaminé. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.

Ne jetez rien avant d'avoir injecté la solution reconstituée.

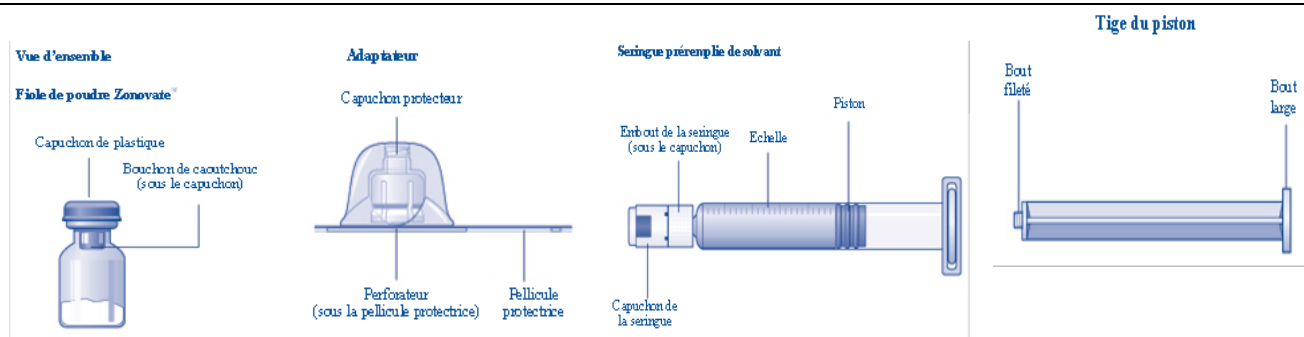
Le matériel est conçu pour être utilisé une seule fois.

Contenu


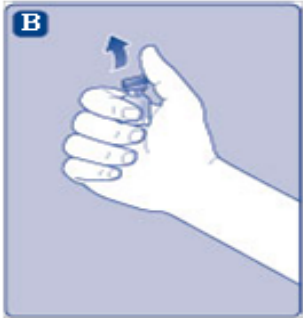


L'emballage contient :

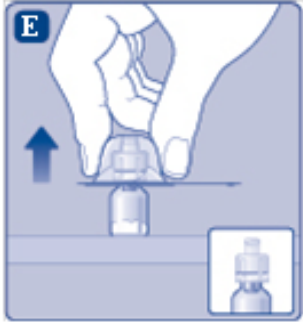
- 1 fiole de poudre **Zonovate®**
- 1 adaptateur
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 tige de piston (placée sous la seringue)

La seringue préremplie de solvant et l'adaptateur stérile forment un système de reconstitution sans aiguille appelé **MixPro®**.

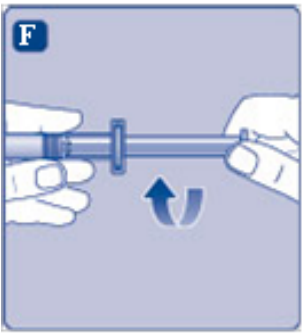




1. Préparation de la fiole et de la seringue




<p>Étape A</p>		<p>Sortez le nombre d'emballages de Zonovate® dont vous avez besoin.</p> <p>Vérifiez la date de péremption.</p> <p>Vérifiez le nom, la teneur et la couleur de l'emballage pour vous assurer qu'il contient le bon produit.</p> <p>Lavez-vous les mains et essuyez-les bien avec une serviette propre ou laissez-les sécher à l'air.</p> <p>Sortez la fiole, l'adaptateur et la seringue préremplie de la boîte. Laissez la tige du piston dans la boîte, sans y toucher.</p> <p>Réchauffez la fiole et la seringue préremplie jusqu'à la température ambiante. Pour le faire, tenez-les dans vos mains jusqu'à ce qu'elles soient aussi chaudes que vos mains.</p> <p>Ne les réchauffez pas d'une autre manière.</p>
<p>Étape B</p>		<p>Enlevez le capuchon en plastique de la fiole. Si ce capuchon est absent ou mal fixé, n'utilisez pas la fiole.</p> <p>Pour vous assurer que le bouchon de caoutchouc soit le plus stérile possible, essuyez-le avec un tampon d'alcool stérile et laissez-le sécher à l'air pendant quelques secondes avant l'utilisation.</p> <p>Ne touchez pas au bouchon de caoutchouc avec vos doigts car cela pourrait le contaminer.</p>
<p>2. Fixation de l'adaptateur</p>		
<p>Étape C</p>		<p>Enlevez la pellicule protectrice de l'adaptateur.</p> <p>Si la pellicule est déchirée ou n'est pas parfaitement scellée, n'utilisez pas l'adaptateur.</p> <p>Ne sortez pas l'adaptateur de son capuchon protecteur avec vos doigts. Si vous touchez au perforateur, vous risquez de le contaminer.</p>
<p>Étape D</p>		<p>Placez la fiole sur une surface solide et plate.</p> <p>Retournez le capuchon protecteur et fixez l'adaptateur à la fiole en poussant.</p> <p>Une fois l'adaptateur fixé, ne l'enlevez pas de la fiole.</p>

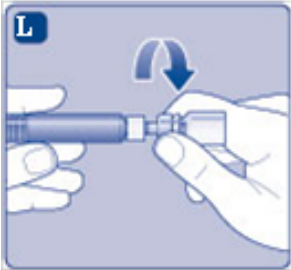
<p>Étape E</p>		<p>Pressez légèrement le capuchon protecteur avec le pouce et l'index, tel qu'illustré.</p> <p>Enlevez le capuchon protecteur de l'adaptateur.</p> <p>N'enlevez pas l'adaptateur de la fiole en enlevant le capuchon protecteur.</p>
----------------	---	---

3. Fixation de la tige du piston et de la seringue

<p>Étape F</p>		<p>Prenez la tige du piston par son bout large et sortez-la de la boîte. Ne touchez pas aux côtés ni au bout fileté de la tige du piston. Si vous y touchez, vous risquez de les contaminer avec vos doigts.</p> <p>Vissez immédiatement la tige au piston qui se trouve à l'intérieur de la seringue préremplie, en tournant la tige dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</p>
<p>Étape G</p>		<p>Enlevez le capuchon de la seringue préremplie en le pliant vers le bas jusqu'à ce qu'il se brise à la perforation.</p> <p>Ne touchez pas à l'embout de la seringue qui était sous le capuchon. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p> <p>Si ce capuchon est absent ou mal fixé, n'utilisez pas la seringue préremplie.</p>
<p>Étape H</p>		<p>Vissez fermement la seringue préremplie à l'adaptateur jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</p>

4. Reconstitution du produit avec le solvant

<p>Étape I</p>		<p>Tenez la seringue préremplie légèrement inclinée de façon que la fiole soit vers le bas.</p> <p>Poussez sur la tige du piston pour injecter tout le solvant dans la fiole.</p>
<p>Étape J</p>		<p>En tenant la tige du piston enfoncée, faites tourner la fiole doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute.</p> <p>N'agitez pas la fiole afin d'éviter la formation de mousse.</p> <p>Inspectez la solution reconstituée.</p> <p>Elle doit être claire ou légèrement opalescente (pas tout à fait claire). Si vous voyez des particules ou une couleur anormale, ne l'utilisez pas.</p> <p>Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.</p>
<p>Il est recommandé d'administrer Zonovate® immédiatement après la reconstitution. Sinon, le médicament pourrait devenir contaminé et causer des infections.</p> <p>Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution Zonovate® reconstituée, vous pouvez la garder dans sa fiole, sans enlever l'adaptateur et la seringue, à la température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant un maximum de 4 heures ou au réfrigérateur (2–8 °C) pendant un maximum de 24 heures.</p> <p>Ne congelez pas la solution Zonovate® reconstituée et ne la conservez pas dans une seringue.</p> <p>Ne conservez pas la solution sans avoir consulté votre médecin.</p> <p>Protégez la solution Zonovate® reconstituée de la lumière directe.</p> <p>i Si votre dose nécessite plus d'une fiole, répétez les étapes A à J avec des fioles, des adaptateurs et des seringues préremplies supplémentaires jusqu'à ce que vous ayez la dose nécessaire.</p>		
<p>Étape K</p>		<p>Tenez la tige du piston complètement enfoncée.</p> <p>Tournez la seringue et la fiole à l'envers.</p> <p>Arrêtez de pousser sur la tige du piston et laissez-la sortir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue.</p> <p>Tirez sur la tige du piston un peu vers le bas pour aspirer la solution reconstituée dans la seringue.</p> <p>Si vous avez besoin d'une partie seulement de la solution reconstituée, servez-vous de l'échelle de la seringue pour voir combien de solution reconstituée vous aspirez, comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.</p> <p>Si, à un moment donné, il y a trop d'air dans la seringue, repoussez l'air dans la fiole.</p>

		<p>Tout en tenant la fiole à l'envers, tapotez doucement la seringue pour faire remonter toute bulle d'air.</p> <p>Poussez lentement sur la tige du piston jusqu'à ce que toute bulle d'air soit disparue.</p>
Étape L		<p>Dévissez la fiole et l'adaptateur réunis de la seringue.</p> <p>Ne touchez pas à l'embout de la seringue. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p>

5. Injection de la solution reconstituée

Zonovate® est maintenant prêt à être injecté dans une veine.

- Injectez la solution reconstituée comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.
- Injectez-la lentement en prenant 2 à 5 minutes.
- Ne mélangez pas **Zonovate®** avec un autre médicament ou une autre solution pour perfusion intraveineuse.

Injection de Zonovate® au moyen d'un raccord sans aiguille pour cathéter intraveineux


Mise en garde : La seringue préremplie MixPro® est faite de verre et est conçue pour être compatible avec un raccord Luer Lock habituel. Certains raccords sans aiguille qui ont un perforateur interne sont incompatibles avec cette seringue préremplie. Cette incompatibilité peut empêcher l'administration du médicament ou entraîner des dommages au raccord sans aiguille.

Injection de la solution par un dispositif d'accès veineux central (DAVC) tel qu'un cathéter veineux central ou une chambre implantable :

- Employez une technique aseptique (propre et sans microbes). Suivez le mode d'emploi du raccord et du DAVC en consultation avec votre médecin ou votre infirmière.
- L'injection du produit dans un DAVC peut nécessiter l'utilisation d'une seringue de plastique stérile de 10 mL pour aspirer la solution reconstituée. Ceci devrait être fait tout de suite après l'étape J.
- Si le DAVC a besoin d'être rincé avant ou après l'injection de **Zonovate®**, utilisez une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

Si vous avez des questions ou de la difficulté à fixer la seringue préremplie de solvant à un dispositif de type Luer Lock, communiquez avec Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

6. Mise au rebut

Étape M		<p>Après l'injection, jetez prudemment toute la solution Zonovate® qui reste, la seringue et le nécessaire à perfusion, la fiole réunie à l'adaptateur et les autres déchets conformément aux directives de votre professionnel de la santé.</p> <p>Ne les jetez pas dans les ordures ménagères ordinaires.</p>
<p>Ne démontez pas le matériel avant de le jeter.</p> <p>Ne réutilisez pas le matériel.</p>		