

MONOGRAPHIE

Annexe D

NiaStase RT[®] eptacog alfa activé Facteur VII de coagulation humain recombinant activé stable à la température ambiante

Poudre lyophilisée

1,0 mg par fiole (50 kUI/fiole)
2,0 mg par fiole (100 kUI/fiole)
5,0 mg par fiole (250 kUI/fiole)
8,0 mg par fiole (400 kUI/fiole)

Norme reconnue

Facteur de coagulation

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476, Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1 Canada

Date d'approbation :
10 novembre 2017

Numéro de contrôle : 200866

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	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	43
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

NiaStase RT[®]

eptacog alfa activé

Facteur VII de coagulation humain recombinant activé, stable à la température ambiante

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Bolus intraveineux	Poudre lyophilisée à reconstituer, pour solution injectable	Chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, mannitol, L-méthionine, polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose
	1,0 mg (50 kUI)	Le solvant pour la reconstitution de NiaStase RT[®] contient de l'histidine dans de l'eau pour injection (solvant histidine).
	2,0 mg (100 kUI)	
	5,0 mg (250 kUI)	
	8,0 mg (400 kUI)	
<i>Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>		

DESCRIPTION

NiaStase RT[®] (eptacog alfa activé) contient du facteur VII de coagulation humain recombinant activé (**rFVIIa**). Le facteur VII recombinant est une glycoprotéine qui dépend de la vitamine K, qui est composée de 406 acides aminés (masse moléculaire d'environ 50 kilodaltons) et dont la structure est similaire à celle du facteur VIIa provenant du plasma humain.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NiaStase RT[®] (eptacog alfa activé) est indiqué :

- dans le traitement des épisodes hémorragiques (notamment le traitement et la prévention des hémorragies qui surviennent pendant ou après une intervention chirurgicale) chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs des facteurs VIII ou IX, respectivement.

Selon les données recueillies jusqu'à présent concernant le traitement par le **rFVIIa** des patients hémophiles avec inhibiteurs, l'absence apparente de réponse anamnétique pendant et après une exposition au **rFVIIa** le rend approprié pour son utilisation chez tous ces patients.

- dans le traitement des épisodes hémorragiques graves en présence d'une thrombasthénie de Glanzmann qui est cliniquement réfractaire ou accompagnée d'anticorps antiplaquettes ou lorsque des plaquettes ne sont pas disponibles immédiatement.
- dans la prévention des hémorragies liées à une intervention chirurgicale ou effractive en présence d'une thrombasthénie de Glanzmann qui est cliniquement réfractaire ou accompagnée d'anticorps antiplaquettes ou lorsque des plaquettes ne sont pas disponibles facilement.
- chez les patients adultes atteints d'hémophilie acquise, dans le traitement des épisodes hémorragiques, et dans la prévention des hémorragies chez ceux qui subissent une intervention chirurgicale ou effractive.
- chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII, dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies chez ceux qui subissent une intervention chirurgicale ou effractive.

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité connue à l'ingrédient actif, aux excipients ou aux protéines de souris, de hamster ou de bovins peut constituer une contre-indication à l'utilisation de **NiaStase RT[®]** (eptacog alfa activé).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des effets indésirables thromboemboliques artériels ou veineux ont été signalés à la suite d'un traitement par le **rFVIIa**, principalement chez des patients présentant des facteurs de risque concomitants qui les y prédisposaient. Voir Généralités sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pharmacodynamique sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES.
- Des conséquences mortelles et non mortelles, notamment des conséquences associées à des effets indésirables thromboemboliques, ont été signalées lors de l'utilisation de **NiaStase RT[®]** pour des indications non approuvées. Voir Généralités sous MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS.
- Chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII, la formation d'anticorps contre le facteur VII, préexistante ou consécutive au traitement par **NiaStase RT[®]**, est possible. La portée clinique de ces anticorps est inconnue. Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

Généralités

Bien qu'inconnue, l'importance du risque d'effets indésirables thrombotiques que présentent les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs après un traitement par le **rFVIIa** est présumée faible.

Les patients ayant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une maladie athéroscléreuse évoluée, une lésion par écrasement ou une septicémie ainsi que ceux recevant un traitement concomitant par un concentré de complexe prothrombique, activé ou non, pourraient avoir un risque accru d'apparition d'effets thrombotiques en raison de leur affection sous-jacente ou du traitement concomitant. En raison des risques de thromboembolie, **NiaStase RT**[®] (eptacog alfa activé) devrait être administré avec prudence aux nouveau-nés, aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne, à ceux souffrant de maladies du foie, à ceux devant rester immobiles à la suite d'une intervention chirurgicale ou encore aux patients à risque de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée. Chez ces types de patients, les bienfaits potentiels de **NiaStase RT**[®] doivent donc être examinés en considérant les risques de thromboembolie.

L'utilisation de **NiaStase RT**[®] pour des indications autres que les indications officiellement approuvées est déconseillée étant donné que l'innocuité et l'efficacité de **NiaStase RT**[®] n'ont pas été établies dans de telles circonstances. L'administration de **NiaStase RT**[®] à des patients dont l'état ne correspondait pas aux indications approuvées a fréquemment donné lieu à des thromboembolies artérielles ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Une méta-analyse des données regroupées d'études contrôlées par placebo a révélé un risque accru de thromboembolie artérielle (5,3 % chez les patients traités par **NiaStase RT**[®] comparativement à 2,8 % chez les patients sous placebo).

Des études cliniques ont démontré que l'utilisation du **rFVIIa** chez des patients non hémophiles augmentait le risque de thromboembolie artérielle et notamment d'infarctus ou d'ischémie du myocarde ainsi que d'infarctus ou d'ischémie cérébraux.

Chez les patients présentant un déficit en facteur VII, il faut surveiller le temps de Quick et l'activité coagulante du facteur VII avant et après l'administration de **NiaStase RT**[®]. Si l'activité du FVIIa n'atteint pas le niveau prévu ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée à la suite du traitement aux doses recommandées, la formation d'anticorps pourrait en être la cause et il faut procéder à une analyse de dépistage d'anticorps. Des cas de thrombose ont été signalés chez des patients ayant un déficit en facteur VII et recevant **NiaStase RT**[®] pendant une intervention chirurgicale, mais le risque de thrombose chez les patients manquant de facteur VII et traités par **NiaStase RT**[®] demeure inconnu.

Les patients traités par **NiaStase RT**[®] doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à détecter des signes et des symptômes d'une activation néfaste du système de coagulation ou d'une thrombose. En cas de confirmation d'une coagulation intravasculaire par des résultats de laboratoire ou d'une thrombose clinique, il faudra réduire la posologie de **NiaStase RT**[®] ou interrompre le traitement, selon les symptômes que présente le patient.

Les patients qui s'injectent eux-mêmes **NiaStase RT**[®] à la maison doivent être avisés de ne pas prendre plus de trois doses. Le traitement ambulatoire ne doit pas durer plus de 24 heures. Les patients doivent consulter un médecin si l'hémorragie n'est pas maîtrisée ou s'ils présentent des symptômes inhabituels.

Les patients traités par **NiaStase RT**[®] doivent être instruits sur son utilisation appropriée et informés des bienfaits et des risques associés au traitement. Si l'on prescrit un traitement à domicile, on remettra au patient un contenant non perforable pour jeter les seringues et les aiguilles usagées, on l'informerait convenablement de l'importance de l'élimination adéquate des seringues et des aiguilles et on l'avertira de ne pas les réutiliser.

Il est rare que des réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie soient signalées après l'utilisation du **rFVIIa**. Le premier traitement par **NiaStase RT**[®] est toujours effectué sous surveillance médicale, de sorte que toute réaction anaphylactique puisse être traitée d'urgence. Les patients doivent faire l'objet de surveillance, être prévenus quant aux signes précoces de réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie et être invités à communiquer avec un médecin au besoin.

Comme il se peut que le **rFVIIa** contienne des quantités infimes d'IgG de souris, d'IgG bovines et d'autres protéines résiduelles de la culture (protéines de hamster et de sérum bovin), il existe une très faible possibilité que les patients traités par ce produit présentent, avec le temps, une hypersensibilité à ces protéines. Dans de tels cas, l'administration intraveineuse d'antihistaminiques devrait être envisagée.

Si des réactions de type allergique ou anaphylactique surviennent, le traitement doit être interrompu immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement habituel pour ce type de réaction doit être administré. Il est nécessaire d'informer les patients des symptômes avant-coureurs des réactions d'hypersensibilité. Si de tels symptômes surviennent, les patients doivent immédiatement interrompre le traitement et communiquer avec leur médecin.

Carcinogenèse et mutagenèse

NiaStase RT[®] n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénicité chronique. Les résultats découlant de deux études de mutagénicité n'ont révélé aucun indice de pouvoir carcinogène pour le **rFVIIa**. Voir TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser **NiaStase RT**[®] pendant la grossesse. Selon les données recueillies sur un nombre restreint de femmes enceintes, le **rFVIIa** n'entraîne aucun effet indésirable sur la grossesse et la santé du fœtus ou du nouveau-né. À ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'existe. Chez les animaux, aucun effet indésirable, direct ou indirect, sur la gestation, le développement de l'embryon, du fœtus ou du nouveau-né ainsi que sur la parturition n'a été démontré (voir TOXICOLOGIE).

Chez les patientes à qui on a administré le **rFVIIa** pendant ou après l'accouchement, les effets thrombotiques observés étaient : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, occlusion artérielle de la rétine et ischémie cérébrale. Durant cette période, les patientes présentent un risque accru de complications thrombotiques. On ignore dans quelle mesure le **rFVIIa** contribue à ces effets indésirables. Aucune action préventive spécifique ne peut être recommandée.

Femmes qui allaitent :

Nous ne savons pas si le **rFVIIa** passe dans le lait des femmes, et la présence de ce facteur n'a pas été étudiée chez les animaux. Par conséquent, il est nécessaire de prendre en compte les bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et ceux de **NiaStase RT[®]** pour la mère avant de décider d'interrompre ou non l'allaitement ou le traitement.

Pédiatrie (de la naissance à l'âge de 16 ans) :

On a démontré l'innocuité et l'efficacité du **rFVIIa** chez les groupes d'âge allant jusqu'à l'adolescence (jusqu'à l'âge de 16 ans). Lorsque la posologie du **rFVIIa** est établie en fonction du poids, son efficacité et son innocuité semblent comparables chez les adultes et les patients pédiatriques. Les données disponibles, tirées d'essais cliniques et de la pharmacovigilance, témoignent d'une élimination plus rapide du facteur VII chez les enfants. Ces données sont toutefois insuffisantes pour justifier la recommandation de doses plus élevées pour ce groupe de patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Pharmacocinétique).

L'efficacité et l'innocuité de **NiaStase RT[®]** n'ont pas été établies chez les patients atteints d'hémophilie acquise âgés de moins de 17 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les études cliniques sur **NiaStase RT[®]** n'ont pas réuni suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Surveillance et examens de laboratoire

Il est important de souligner que la marge thérapeutique du **rFVIIa** pour l'hémostase n'a pas été établie par des mesures du temps de Quick (TQ), du temps de céphaline activé (TCA) et de l'activité coagulante plasmatique du facteur VII. Pour ces raisons, les paramètres de la coagulation ne doivent être utilisés qu'à titre de complément à une évaluation de l'hémostase clinique visant à surveiller l'efficacité et le schéma thérapeutique de **NiaStase RT[®]** chez les patients.

L'évaluation de l'efficacité du traitement, le besoin de doses additionnelles de **NiaStase RT[®]** ou le passage à un autre traitement doivent se fonder sur les changements observés dans les paramètres cliniques de la douleur, de l'enflure et de la mobilité articulaire par rapport aux valeurs initiales, ou si après une amélioration de l'un des paramètres susmentionnés, la présence de symptômes de reprise du saignement est décelée.

Critères pour l'administration d'un traitement additionnel	
Sujets souffrant d'une douleur persistante modérée ou intense à la suite d'un traitement par le rFVIIa	Sujets souffrant d'une légère douleur persistante à la suite d'un traitement par le rFVIIa
Au moins un paramètre d'évaluation clinique (1 à 4) est présent	Au moins deux paramètres d'évaluation clinique (1 à 4) sont présents
<ol style="list-style-type: none"> 1. Douleur jugée semblable/plus intense. 2. Enflure (apparente avant le traitement par rapport à l'état initial) jugée semblable/plus marquée. 3. Mobilité articulaire (apparente avant le traitement par rapport à l'état initial) jugée semblable/aggravée. 4. Suite à une amélioration soit de la douleur, de l'enflure ou de la mobilité articulaire, la présence de signes ou de symptômes de reprise du saignement est décelée. 	

Le traitement par **NiaStase RT**[®] ne nécessite pas de surveillance particulière. La gravité de l'hémorragie et la réponse clinique à l'administration de **NiaStase RT**[®] doivent orienter les ajustements posologiques.

Après l'administration du **rFVIIa**, on a signalé une réduction du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline activé (TCA), mais aucune corrélation n'a été établie entre le TQ, le TCA et l'efficacité clinique du **rFVIIa**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients prenant le **rFVIIa** sont les accidents thrombotiques, mais leur risque d'apparition après le traitement par le **rFVIIa** est considéré comme faible chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec inhibiteurs.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients atteints d'hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs sont la fièvre, les réactions au point d'injection, les maux de tête, l'hypertension, l'hypotension, les nausées, les vomissements, les douleurs, l'œdème et les éruptions cutanées. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Dans le cadre d'un programme de traitement offert à titre humanitaire, on a observé un risque accru d'effets indésirables thromboemboliques chez les patients atteints d'hémophilie acquise, comparativement aux patients atteints d'hémophilie congénitale avec inhibiteurs.

Les patients traités par **NiaStase RT**[®] (eptacog alfa activé) doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à détecter d'éventuels signes et symptômes d'une activation néfaste du système de coagulation ou d'une thrombose.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs

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.

Au cours d'essais cliniques menés auprès de 298 patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs et qui totalisaient 1 939 épisodes hémorragiques, 182 effets indésirables avaient un lien de causalité possible ou inconnu avec le **rFVIIa**. De ces effets indésirables, 21 étaient des effets indésirables graves ayant un lien de causalité possible ou inconnu avec le traitement administré à 14 patients, dont six sont décédés. Durant le programme clinique, on a documenté quatre épisodes de CIVD confirmée par des données cliniques ou des résultats de laboratoire chez des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs.

Dans les essais cliniques, la thrombogénicité n'a que rarement été associée à l'utilisation du **rFVIIa** (11 évènements pour 1 939 épisodes de traitement, soit une fréquence inférieure à 1 %). On a signalé une thrombose chez deux des 298 patients hémophiles.

Sur 175 interventions chirurgicales avec utilisation du **rFVIIa**, trois accidents thrombotiques sont survenus, dont une thrombose, une phlébite et le décès des suites d'une CIVD d'un patient présentant un gros abcès et une septicémie. Dans le programme d'essais cliniques, on a signalé des cas isolés de formation d'anticorps après un traitement par le **rFVIIa** chez des patients ayant un déficit en facteur VII.

Aucun patient hémophile ayant reçu le **rFVIIa** n'a eu de réaction allergique grave. De plus, lors d'un suivi effectué auprès de patients atteints d'hémophilie A ou B afin d'évaluer les risques d'apparition d'anticorps après un traitement par le **rFVIIa**, on n'a décelé aucune formation d'anticorps dirigés contre ce facteur ou contre une autre composante potentiellement antigénique du médicament (protéine de cellules BHK, IgG murine ou sérum bovin) chez les patients suivis.

Dans un essai clinique comparant l'innocuité et l'efficacité du **rFVIIa** administré en bolus intraveineux à celles observées lors de sa perfusion durant et après une intervention chirurgicale pratiquée sur des hémophiles avec inhibiteurs, sept des 24 patients ont éprouvé des effets indésirables graves (quatre du groupe bolus intraveineux et trois du groupe perfusion continue). Pour quatre de ces effets indésirables graves, le lien de causalité avec le traitement par le **rFVIIa** a été jugé probable ou possible (deux observations de diminution de la réponse thérapeutique dans chaque groupe de traitement). Aucun décès n'est survenu durant la période de l'essai.

Tableau 1 – Effets indésirables signalés dans ≥ 1 % des épisodes de traitement par le rFVIIa et ayant une association possible avec son administration

Système ou organe	Nombre d'effets indésirables signalés n = 1 939 traitements (%)
Organisme entier	(2)
Fièvre	16 (1)
Plaquettes, saignement et coagulation	(3)
Hémorragie, sans autre indication	15 (1)
Diminution du fibrinogène plasmatique	10 (1)
Peau et système musculosquelettique	(2)
Hémarthrose	14 (1)
Système nerveux	15 (1)
Système cardiovasculaire	18 (1)

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) au cours des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs

Gastro-intestinal :	< 1 %
Hépatique et biliaire :	< 1 %
Métabolique et endocrinien :	< 1 %
Respiratoire :	< 1 %
Urinaire :	< 1 %
Au point d'administration :	< 1 %
Relié au mécanisme de résistance :	< 1 %
Autres :	< 1 %

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques chez les patients atteints d'hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs

Tableau 2 – Changements des paramètres de la coagulation

Paramètre	Changement*	N ^{bre} d'épisodes de traitement ayant entraîné un changement (%)	N ^{bre} total d'épisodes de traitement évalués
D-dimères	De normal à élevé	17 (15)	112
Fibrinogène	De normal à faible D'élevé à faible	27 (9)	288
Plaquettes	De normal à faible D'élevé à faible	28 (8)	365

* Fait référence à un changement potentiellement significatif sur le plan clinique survenu durant l'étude. Des concentrations de D-dimères devenant plus élevées que la normale de même que des concentrations de fibrinogène et de plaquettes devenant plus faibles que la normale peuvent être significatives sur le plan clinique.

Tableau 3 – Changements des paramètres biochimiques

Paramètre	Changement*	N^{bre} d'épisodes de traitement ayant entraîné un changement (%)	N^{bre} total d'épisodes de traitement évalués
Phosphatase alcaline	De normal à élevé	14 (12)	112
Alanine-aminotransférase	De normal à élevé	12 (12)	102
Aspartate-aminotransférase	De normal à élevé	11 (10)	108
Lacticodéshydrogénase	De normal à élevé	8 (9)	85
Créatinine	De normal à élevé	4 (3)	137

* Fait référence à un changement potentiellement significatif sur le plan clinique survenu durant l'étude. Une augmentation au-delà de la normale des taux de phosphatase alcaline, d'alanine-aminotransférase, d'aspartate-aminotransférase et de lacticodéshydrogénase peut être l'indice d'une altération de la fonction hépatique, tandis qu'une augmentation de la créatinine peut indiquer une altération de la fonction rénale.

Effets indésirables du médicament observés chez les patients atteints d'hémophilie acquise

Selon les données recueillies auprès de 61 patients atteints d'hémophilie acquise (chez qui on a observé un total de 100 épisodes hémorragiques dans le cadre d'un programme de traitement offert à titre humanitaire contre l'hémophilie acquise), certains effets indésirables ont été signalés plus fréquemment (1 %, calcul basé sur les épisodes de traitement) : thromboembolie artérielle (occlusion de l'artère cérébrale, accident vasculaire cérébral), thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), angine de poitrine, nausées, fièvre, éruption érythémateuse et investigation des taux accrus de produits de dégradation de la fibrine. L'issue était fatale (occlusion de l'artère cérébrale et choc circulatoire) chez 2 des 4 patients ayant présenté un effet indésirable grave.

Au cours des essais cliniques, les cas de thrombogénicité ont été associés à l'utilisation du **rFVIIa** plus fréquemment chez la population de patients atteints d'hémophilie acquise (4 évènements pour 100 épisodes de traitement, soit une fréquence de 4 %), comparativement à 0,6 % (11 évènements pour 1 939 épisodes de traitement) chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec inhibiteurs. Une thrombose a été signalée chez deux des 61 patients atteints d'hémophilie acquise.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur NiaStase RT[®]

Le profil d'innocuité de **NiaStase RT[®]** administré dans le but d'atteindre et de maintenir l'hémostase n'a pas été évalué dans le cadre des essais cliniques. Toutefois, le profil d'innocuité et la tolérabilité à court terme d'une dose unique de **NiaStase RT[®]** ont été évalués dans le cadre des essais NN1007-1744 et NN1007-1862, auxquels participaient respectivement des patients en santé n'ayant pas de saignements et des patients atteints d'hémophilie. Au total, 25 patients ont été exposés à une dose unique de **NiaStase RT[®]** (24 patients) ou de **NiaStase[®]** (24 patients) au cours de l'essai NN1007-1744. Un total de 24 patients atteints d'hémophilie ont été exposés à une dose unique de **NiaStase RT[®]** au cours de l'essai NN1007-1862.

Dans l'ensemble, les résultats des essais cliniques ne montrent aucune modification du profil d'innocuité connu du **rFVIIa**, ni de risque supplémentaire de complications thromboemboliques ou de formation d'anticorps. Aucun résultat clinique pertinent n'a été observé pour les autres paramètres d'innocuité (tolérabilité locale, examen physique, signes vitaux et paramètres de laboratoire). De plus, l'équivalence documentée des profils pharmacocinétiques donne à penser que l'innocuité de **NiaStase RT[®]** est équivalente ou similaire à celle de **NiaStase[®]** (voir ESSAIS CLINIQUES, Études comparatives de biodisponibilité).

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Les effets indésirables ont été rapportés volontairement après la commercialisation du médicament dans une population de taille indéterminée. Il n'est donc pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet. Pour les effets indésirables signalés après la commercialisation seulement et non au cours des essais cliniques, le tableau ci-dessous indique la fréquence comme « non connue ».

Le tableau ci-après indique les taux d'effets indésirables, graves ou non, classés par système ou organe :

Tableau 4 – Taux des effets indésirables signalés depuis la commercialisation du médicament

Effets indésirables signalés depuis la commercialisation du médicament	
<i>Troubles hématologiques et lymphatiques</i>	
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Coagulation intravasculaire disséminée et résultats de laboratoire connexes, notamment une élévation des concentrations de D-dimères et une baisse des concentrations d'antithrombine - Coagulopathie
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Nausées
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration</i>	
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	- Réponse thérapeutique diminuée* - Fièvre
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Réactions au point d'injection, notamment une douleur locale * Un manque d'efficacité du traitement (réponse thérapeutique diminuée) a été signalé. Il est essentiel que le schéma posologique de NiaStase RT [®] soit conforme à la posologie recommandée. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Hypersensibilité
Fréquence non connue	- Réactions anaphylactiques
<i>Investigations</i>	
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Augmentation des produits de dégradation de la fibrine - Augmentation des taux d'alanine-aminotransférase, de phosphatase alcaline, de lactico-déshydrogénase et de prothrombine
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Maux de tête
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	- Éruption (notamment une dermatite allergique et une éruption érythémateuse) - Prurit et urticaire
Fréquence non connue	- Bouffées vasomotrices - Œdème de Quincke

Effets indésirables signalés depuis la commercialisation du médicament	
Troubles vasculaires	
Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	- Thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, occlusion de l'artère cérébrale, accident vasculaire cérébral, thrombose d'une artère rénale, ischémie périphérique, thrombose artérielle périphérique et ischémie intestinale) - Angine de poitrine
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	- Thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, thrombose au point d'injection intraveineuse, embolie pulmonaire, thromboembolie hépatique, notamment une thrombose de la veine porte, thrombose veineuse rénale, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et ischémie intestinale) - Thrombus intracardiaque
Fréquence non connue	Les accidents thromboemboliques peuvent entraîner un arrêt cardiaque.

Formation d'anticorps inhibiteurs

D'après l'expérience clinique et post-commercialisation, il n'y a aucun cas confirmé de formation d'anticorps inhibiteurs contre **NiaStase RT**[®] ou le facteur VII chez des patients atteints d'hémophilie A ou B. La formation d'anticorps inhibiteurs anti-**NiaStase RT**[®] a été signalée dans un registre d'observations post-commercialisation portant sur des patients ayant un déficit congénital en facteur VII (voir Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament, Déficit congénital en facteur VII).

Lors des essais cliniques menés auprès de patients présentant un déficit en facteur VII, la formation d'anticorps contre **NiaStase RT**[®] et le facteur VII a été le seul effet indésirable signalé (fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$). Dans certains cas, les anticorps ont manifesté un effet inhibiteur *in vitro*. Des facteurs de risque pouvant avoir contribué à la formation d'anticorps étaient présents, y compris l'utilisation thérapeutique antérieure de plasma humain et/ou d'un facteur VII dérivé du plasma, une mutation marquée du gène du facteur VII et une surdose de **NiaStase RT**[®]. Il faut surveiller l'apparition d'anticorps contre le facteur VII chez les patients présentant un déficit en facteur VII auxquels on prescrit un traitement par **NiaStase RT**[®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Thrombasthénie de Glanzmann

Les données recueillies dans le *Glanzmann's Thrombasthenia Registry* (GTR) et le registre de la Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) ont révélé que 140 patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann avaient reçu **NiaStase RT**[®] pour 518 épisodes hémorragiques, opérations ou blessures traumatiques.

Le GTR indique qu'un patient a signalé un effet indésirable grave (thrombose veineuse profonde) et qu'un patient a connu trois effets indésirables (nausées, mal de tête et dyspnée). De plus, deux patients ont fait de la fièvre et un patient a eu un mal de tête dont la relation temporelle avec **NiaStase RT**[®] évoque la possibilité d'une relation causale. Le registre de la

HTRS ne mentionne aucun effet indésirable signalé par des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann.

Par ailleurs, 19 effets indésirables apparus chez 12 patients ont été repérés dans la littérature et les rapports envoyés spontanément à Novo Nordisk. Il s'agit de l'inefficacité du médicament chez cinq patients (un patient a reçu **NiaStase RT**[®] par perfusion continue), de sept thromboembolies chez trois patients (un patient a reçu **NiaStase RT**[®] par perfusion continue), d'œdème de Quincke chez deux patients et d'une obstruction de l'uretère chez un patient recevant une perfusion continue. En outre, un patient a présenté des nausées et des vomissements, un patient a fait de l'urticaire, et un autre patient a présenté une élévation des enzymes hépatiques.

Hémophilie acquise

Des données provenant de 378 patients atteints d'hémophilie acquise traités par le **rFVIIa** ont été recueillies dans le registre européen sur l'hémophilie acquise (EACH2), le registre de la Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS), et une étude japonaise de surveillance post-commercialisation (JPMS). Des cas d'effets indésirables ont été recueillis selon le protocole utilisé dans chaque registre. Un risque accru d'effets indésirables thromboemboliques a été observé comparativement aux patients atteints d'hémophilie congénitale (10 événements pour 710 épisodes de traitement, soit une fréquence inférieure à 2 %). Une thrombose a été signalée chez 9 des 378 patients.

Déficit congénital en facteur VII

Des données provenant de 194 patients (soit ceux sous **rFVIIa** ayant un déficit congénital en facteur VII) ont été recueillies dans le *Seven Treatment Evaluation Registry* (STER) et le programme de traitement offert à titre humanitaire ou en cas d'urgence de Novo Nordisk. Des cas d'effets indésirables ont été recueillis selon chaque protocole.

Dans le STER, 16 cas d'effets indésirables ont été signalés au total chez 12 patients. Trois cas d'effets indésirables thrombotiques ont été observés chez trois patients au total. Deux de ces cas ont été décrits comme suit : « réactivité cérébrovasculaire/accident ischémique transitoire » (un des deux cas était grave). L'investigateur a jugé que ces deux cas étaient probablement liés au traitement par le **rFVIIa**. L'autre cas concernait un effet non grave (thrombose au point d'injection). Ces trois patients présentaient des affections sous-jacentes (traumatisme ou hématome intracérébral) qui pourraient avoir contribué à la survenue des effets. Aucun signe d'une activation généralisée du système de coagulation n'a été observé. Les trois effets thrombotiques ont été observés parmi une population de 240 patients admis (fréquence : 1,25 %).

On a noté des cas d'effets indésirables liés aux anticorps inhibiteurs contre le facteur VII chez deux patients. Ceux-ci ont obtenu une bonne réponse clinique au traitement par le **rFVIIa** durant la période de l'étude subséquente. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée. Dans l'ensemble, on n'a relevé aucun nouveau problème d'innocuité dans le STER chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII traités par le **rFVIIa**.

Dans le programme de traitement offert à titre humanitaire ou en cas d'urgence, 15 cas d'effets indésirables graves ont été signalés au total chez 9 patients sur 32. On a jugé peu probable que

tous les effets indésirables graves soient liés au traitement par le **rFVIIa**, à l'exception d'un cas de formation d'anticorps contre le facteur VII. On a aussi signalé spontanément un cas de formation d'anticorps contre le facteur VII après la fin de l'essai. Aucune complication thrombotique n'a été signalée durant les 69 épisodes de traitement. Dans l'ensemble, l'administration du **rFVIIa** aux patients traités dans le cadre du programme de traitement offert à titre humanitaire ou en cas d'urgence n'a posé aucun problème d'innocuité.

Signalement des effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale du médicament dont il est ici question et de tous les produits médicamenteux à la Division de l'information sur l'innocuité des produits de santé de Santé Canada, au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira des données supplémentaires sur les bienfaits cliniques du produit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- **NiaStase RT**[®] (eptacog alfa activé) ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.
- On devrait éviter l'utilisation simultanée d'un concentré de complexe prothrombique, activé ou non.

Aperçu

Le risque d'une interaction potentielle entre **NiaStase RT**[®] et des concentrés de facteur de coagulation n'est pas connu.

On a signalé que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention chirurgicale chez les patients hémophiles, surtout dans les interventions orthopédiques et dans les zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. Toutefois, les cas d'administration concomitante d'antifibrinolytiques et du **rFVIIa** sont peu nombreux.

Interactions médicament-médicament

On a observé un effet synergique possible lors de la coadministration du rFXIII (à 17 fois la dose recommandée chez l'humain) et du **rFVIIa** (à 11 fois la dose recommandée chez l'humain) à un macaque de Buffon servant de modèle cardiovasculaire avancé. Il en a résulté une pharmacologie exagérée (thrombose et décès) à une dose moins élevée que si les agents étaient administrés séparément.

D'après les résultats de cette étude non clinique, la coadministration du **rFVIIa** et du rFXIII est déconseillée. Il n'existe pas de données cliniques sur l'interaction entre le **rFVIIa** et le rFXIII.

L'interaction de **NiaStase RT**[®] avec d'autres médicaments n'a pas été établie.

Interactions médicament-aliment

L'interaction de **NiaStase RT**[®] avec des aliments n'a pas été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'interaction de **NiaStase RT**[®] avec des herbes médicinales n'a pas été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Au cours d'essais cliniques, on a observé des changements des taux de D-dimères, de fibrinogène, de plaquettes, de phosphatase alcaline, d'alanine-aminotransférase, d'aspartate-aminotransférase, de lactico-déshydrogénase et de créatinine. Voir EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et des troubles de la coagulation.
- Dans les cas d'hémorragie grave, il faut administrer le produit à l'hôpital, préférablement dans un établissement spécialisé dans le traitement de patients hémophiles ayant des inhibiteurs du facteur de coagulation VIII ou IX, ou si cela n'est pas possible, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.
- On doit évaluer l'hémostase afin d'établir l'efficacité de **NiaStase RT**[®] (eptacog alfa activé) et d'en ajuster le schéma thérapeutique.
- **NiaStase RT**[®] doit être administré dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. Après la dose initiale de **NiaStase RT**[®], d'autres injections peuvent être nécessaires. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la gravité de l'hémorragie, de l'intervention effractive ou de l'opération pratiquée.
- Chez les patients ayant un grave déficit congénital en FVII, le traitement de substitution par des doses de 15 à 30 µg/kg de **NiaStase RT**[®] à intervalles de 4 à 6 heures a permis de réduire considérablement ou de normaliser le temps de Quick. Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre le temps de Quick, le temps de céphaline activé et l'efficacité clinique de **NiaStase RT**[®].

Posologie recommandée et ajustement posologique

NiaStase RT[®] ne doit être administré qu'en bolus intraveineux. Les recommandations quant à l'intervalle posologique, à la dose, à la fréquence et à la durée de l'administration de **NiaStase RT[®]** en tant qu'unique agent sont formulées ci-dessous. On ne doit pas utiliser les paramètres de la coagulation pour mesurer l'efficacité de **NiaStase RT[®]**.

Hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs

Indication	Dose recommandée	Fréquence et durée
Épisodes hémorragiques	90 µg/kg*	<ul style="list-style-type: none">• On recommande une dose initiale de 90 µg/kg.• La dose peut varier en fonction de la gravité de l'hémorragie (voir l'intervalle posologique).• Administrer toutes les deux heures, jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée.• S'il est nécessaire de continuer le traitement, on peut prolonger l'intervalle posologique jusqu'à 6 heures, selon la durée du traitement qui est indiquée.
Intervention chirurgicale	90 µg/kg	<ul style="list-style-type: none">• On recommande une dose initiale de 90 µg/kg.• La dose peut varier en fonction du type d'intervention chirurgicale (voir l'intervalle posologique).• Administrer avant l'intervention chirurgicale et au moins une fois toutes les deux heures durant l'intervention.• On devra répéter l'administration de la dose toutes les deux heures durant les 24 à 48 heures suivant l'intervention chirurgicale, en fonction du type d'intervention pratiquée et de l'état clinique du patient.• On pourra répéter l'administration de la dose une fois durant l'intervalle de deux heures suivant l'intervention chirurgicale, en fonction de l'état clinique du patient.• S'il est nécessaire de continuer le traitement, on peut prolonger l'intervalle posologique jusqu'à 6 heures, selon la durée du traitement qui est indiquée.

* On a administré avec succès des doses allant de 35 à 120 µg/kg dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs, la dose et l'intervalle d'administration pouvant être ajustés en fonction de la gravité de l'hémorragie et du degré d'hémostase atteint.

Thrombasthénie de Glanzmann

Indication	Dose recommandée	Fréquence et durée
Traitement d'épisodes hémorragiques graves	90 µg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Une dose de 90 µg/kg répétée toutes les 2 à 6 heures jusqu'à l'hémostase.• NiaStase RT[®] peut être utilisé seul ou en association avec d'autres hémostatiques (comme des antifibrinolytiques) et/ou la transfusion de plaquettes compatibles.
Prévention de saignements peropératoires	90 µg/kg*	<ul style="list-style-type: none">• Une dose initiale de 90 µg/kg administrée juste avant l'opération et répétée toutes les 2 heures pendant l'opération.• Après l'opération, des doses devraient être administrées toutes les 2 à 6 heures pour prévenir un saignement postopératoire.

* Des doses supérieures à la moyenne (la dose médiane étant de 100 µg/kg et l'intervalle interquartile étant de 90 à 140) ont été perfusées aux patients opérés qui étaient cliniquement réfractaires, ayant ou non des anticorps antiplaquettes, comparativement à ceux qui n'étaient ni réfractaires ni porteurs d'anticorps antiplaquettes.

La dose efficace minimale pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prévention des saignements peropératoires dans la thrombasthénie de Glanzmann n'a pas été déterminée.

La transfusion de plaquettes est le traitement principal dans le cas des patients non réfractaires aux plaquettes et des patients sans anticorps antiplaquettes. Chez ces patients, le traitement par **NiaStase RT[®]** doit être réservé aux cas où des plaquettes ne sont pas disponibles immédiatement ou facilement.

Hémophilie acquise

Indication	Dose recommandée	Fréquence et durée
Épisodes hémorragiques et intervention chirurgicale	90 µg/kg	<ul style="list-style-type: none">• La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel.• L'intervalle initial entre les doses doit être de 2 à 3 heures.• Lorsque l'hémostase est atteinte, l'intervalle entre les doses peut être augmenté progressivement à 4, 6, 8 ou

		12 heures, aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.
--	--	-------------------------------------------------------------------

Déficit congénital en facteur VII

Indication	Dose recommandée	Fréquence et durée
Épisodes hémorragiques	15 à 30 µg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • L'intervalle posologique recommandé dans le traitement des épisodes hémorragiques se situe entre 15 et 30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à l'atteinte de l'hémostase. • La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque patient.
Intervention chirurgicale	15 à 30 µg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • L'intervalle posologique recommandé dans la prévention des hémorragies (chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou effractive) se situe entre 15 et 30 µg/kg, administrés immédiatement avant l'intervention. On devra répéter l'administration de la dose toutes les 4 à 6 heures durant l'intervention et jusqu'à l'atteinte de l'hémostase. • La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque patient.

Reconstitution

Calculer la dose de **NiaStase RT[®]** nécessaire et choisir le format approprié de **NiaStase RT[®]**. L'emballage contient une fiole de **NiaStase RT[®]** en poudre et une seringue préremplie de solvant à base d'histidine (solvant histidine), qui est nécessaire pour préparer et reconstituer le médicament. Reconstituer **NiaStase RT[®]** uniquement avec le solvant fourni. **Ne pas utiliser d'eau stérile ou d'autres solvants.**

La quantité voulue de solvant histidine correspondant à la quantité de **NiaStase RT[®]** est indiquée dans le tableau ci-après.

Emballage contenant 1 fiole de **NiaStase RT[®]** en poudre et 1 seringue préremplie de solvant histidine

Format de la fiole NiaStase RT[®] (mg)	Volume de solvant histidine à ajouter à la fiole NiaStase RT[®] (mL)	Concentration approximative de rFVIIa après reconstitution (mg/mL)
1	1	1
2	2	1
5	5	1
8	8	1

Pour des instructions détaillées sur la reconstitution de **NiaStase RT[®]**, voir la PARTIE III de la présente monographie.

Administration

On devrait administrer la solution immédiatement. Si la solution n'est pas administrée immédiatement après sa reconstitution, la fiole peut être conservée à la température ambiante (moins de 25 °C) ou réfrigérée pendant une période allant jusqu'à trois heures. Jeter toute solution inutilisée. Ne pas congeler la solution **NiaStase RT[®]** reconstituée ni la conserver dans une seringue.

NiaStase RT[®] doit être administré en bolus intraveineux et ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte. Il est nécessaire d'inspecter visuellement les produits parentéraux pour y déceler toute particule ou tout changement de couleur avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser si des particules ou une couleur anormale sont observées.

Injection de **NiaStase RT[®]** avec la seringue préremplie (MixPro[®]) et des raccords sans aiguille pour cathéters intraveineux

La seringue préremplie de solvant jointe à l'adaptateur de fiole stérile devient un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro[®].

Attention : La seringue préremplie de solvant du système MixPro[®] est faite de verre et est conçue pour être compatible avec les raccords Luer Lock standard. Certains raccords sans aiguille sont dotés d'un perforateur interne et sont incompatibles avec la seringue préremplie. Cette incompatibilité pourrait empêcher l'administration du médicament ou endommager le raccord sans aiguille.

Il faut suivre les instructions dans le feuillet accompagnant le raccord sans aiguille. Il se peut que l'administration à l'aide d'un raccord sans aiguille demande d'aspirer la solution reconstituée dans une seringue de plastique Luer Lock standard de 10 mL stérile.

En cas de difficulté au moment de joindre la seringue préremplie de solvant histidine à un dispositif Luer Lock compatible ou pour de plus amples renseignements, contacter Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

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

SURDOSAGE

Aucun essai clinique n'a porté sur les toxicités limitant la dose du **rFVIIa**.

Voici des exemples de patients victimes de surdosage accidentel. Un patient atteint d'hémophilie B (âgé de 16 ans, pesant 68 kg) a reçu une dose de 352 µg/kg, tandis qu'un patient atteint d'hémophilie A (âgé de 2 ans, pesant 14,6 kg) a reçu des doses allant de 246 µg/kg à 986 µg/kg durant cinq jours consécutifs. Aucune complication n'a été signalée pour ces deux cas. Enfin, l'administration d'une dose de 800 µg/kg et de huit doses de 400 µg/kg à une patiente ayant un déficit congénital en facteur VII (nouveau-née âgée de 7 semaines et pesant 3 kg) a été suivie de l'apparition d'anticorps contre le facteur VII. On n'a signalé aucune complication thrombotique résultant des surdosages.

Un homme ayant un déficit en facteur VII (âgé de 83 ans, pesant 111,1 kg) a reçu deux doses de 324 µg/kg (de 10 à 20 fois la dose recommandée) et a été victime d'un effet thrombotique (lésion occipitale). De plus, la formation d'anticorps contre le **rFVIIa** ou le facteur VII a été associée à une surdose chez des patients ayant un déficit en facteur VII.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann ou d'hémophilie acquise.

De plus, dans une étude à doses croissantes, 16 volontaires sains ont reçu des doses allant jusqu'à 320 µg/kg sans éprouver d'effets indésirables graves.

Le schéma posologique recommandé ne doit pas être augmenté de façon intentionnelle, même en cas d'effet insuffisant, en raison de l'absence de renseignements sur le risque additionnel pouvant en découler.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Lorsque complexé à la thromboplastine tissulaire au foyer de la lésion, **NiaStase RT**[®] (eptacog alfa activé) active le facteur X de coagulation (qui devient le facteur Xa) ainsi que le facteur IX (qui devient le facteur IXa). Le facteur Xa convertit ensuite la prothrombine en thrombine. La thrombine provoque l'activation des plaquettes et des facteurs V et VIII au foyer de la lésion et entraîne la formation du bouchon hémostatique en convertissant le fibrinogène en fibrine. Des doses pharmacologiques de **NiaStase RT**[®] activent le facteur X directement à la surface des plaquettes activées situées au foyer de la lésion, indépendamment de la thromboplastine tissulaire. La prothrombine est ainsi convertie en grandes quantités de thrombine sans recours à la thromboplastine tissulaire. Par conséquent, l'action pharmacodynamique du facteur VIIa entraîne une formation locale accrue de facteur Xa, de thrombine et de fibrine. Comme **NiaStase RT**[®] est capable d'activer le facteur X indépendamment de l'activité des facteurs VIII et IX, il peut être utilisé pour la prise en charge d'épisodes hémorragiques et dans le cadre d'une

intervention chirurgicale chez des patients ayant des inhibiteurs des facteurs de coagulation VIII ou IX.

Il est toutefois impossible d'exclure totalement le risque théorique d'apparition d'une activation générale du système de coagulation chez les patients souffrant de maladies sous-jacentes les prédisposant à une CIVD.

Pharmacocinétique

Sujets en santé

Les propriétés pharmacocinétiques du **rFVIIa** ont été étudiées en mesurant l'activité coagulante du facteur VII chez 35 sujets caucasoïdes et japonais dans le cadre d'un essai portant sur l'administration d'une dose croissante. Les sujets ont été stratifiés selon leur sexe et leur groupe ethnique et ont reçu des doses de 40, 80 et 160 µg par kg de poids corporel et/ou un placebo (trois doses chacun). Les profils pharmacocinétiques ont montré une relation de proportionnalité avec la dose. Les propriétés pharmacocinétiques étaient similaires, quels que soient le sexe ou le groupe ethnique. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre variait de 130 à 165 mL/kg, les valeurs moyennes de clairance variaient de 33,3 à 37,2 mL/h x kg et la demi-vie moyenne variait de 3,9 à 6,0 heures.

Patients atteints d'hémophilie congénitale A et B avec inhibiteurs

Les propriétés pharmacocinétiques du **rFVIIa** ont été mesurées à l'aide du dosage du FVIIa auprès de 12 patients pédiatriques (âgés de 2 à 12 ans) et de 5 patients adultes à l'état non hémorragique. La relation de proportionnalité avec la dose, établie pour les doses à l'étude de 90 et de 180 µg par kg de poids corporel, s'est révélée conforme aux résultats obtenus antérieurement avec des doses plus faibles (17,5 à 70 µg/kg de **rFVIIa**). La clairance moyenne était environ 50 % plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes (78 par rapport à 53 mL/h x kg), alors que la demi-vie moyenne s'établissait à 2,3 heures dans les deux groupes. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 196 mL/kg chez les patients pédiatriques comparativement à 159 mL/kg chez les adultes.

Thrombasthénie de Glanzmann

Les propriétés pharmacocinétiques du **rFVIIa** n'ont pas été étudiées chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann.

Déficit congénital en facteur VII

Les paramètres pharmacocinétiques de deux doses uniques de **rFVIIa** (à 15 et à 30 µg par kilogramme de poids corporel) administrées à 5 sujets ont permis de déterminer le volume de distribution à l'état d'équilibre (280 à 290 mL/kg), la demi-vie (2,82 à 3,11 h), la clairance corporelle totale (70,8 à 79,1 mL/h x kg) et le temps de séjour moyen (3,75 à 3,80 h). Le taux moyen de récupération plasmatique *in vivo* était d'environ 20 %.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant de reconstituer la solution, réfrigérer la poudre de **NiaStase RT**[®] et le solvant histidine ou les conserver entre 2 °C et 25 °C. Ne pas congeler. Protéger la poudre et le solvant de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Après sa reconstitution, **NiaStase RT**[®] peut être conservé à la température ambiante (moins de 25 °C) ou réfrigéré pendant une période maximale de trois heures. Ne pas congeler la solution de **NiaStase RT**[®] reconstituée ni la conserver dans une seringue.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NiaStase RT[®] (eptacog alfa activé) est offert sous forme de poudre lyophilisée blanche, en fioles à usage unique. Le solvant pour la reconstitution de **NiaStase RT**[®] est une solution de 10 mmol d'histidine dans de l'eau pour injection et se présente sous forme de solution limpide et incolore dans une seringue préremplie. Il se peut que certaines des présentations ou que certains des formats énumérés ici ne soient pas commercialisés.

Chaque emballage de **NiaStase RT**[®] contient :

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

La seringue préremplie de solvant jointe à l'adaptateur de fiole stérile devient un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro[®].

Le nombre de milligrammes et de milliers d'unités internationales de **rFVIIa** est indiqué sur l'étiquette de la façon suivante :

- 1,0 mg par fiole (50 kUI/fiole);
- 2,0 mg par fiole (100 kUI/fiole);
- 5,0 mg par fiole (250 kUI/fiole);
- 8,0 mg par fiole (400 kUI/fiole).

NiaStase RT[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de calcium dihydraté, glycylglycine, mannitol, L-méthionine, polysorbate 80, chlorure de sodium et saccharose.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de saccharose.

Fioles : Les fioles sont faites de verre de type 1, fermées avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle sans latex, recouvert d'une capsule en aluminium. Elles sont également munies d'un capuchon cassable en polypropylène, qui sert d'indicateur d'effraction.

Seringue préremplie : Le corps est fait de verre de type 1, la butée est en polypropylène et le piston est en caoutchouc bromobutyle. Le bouchon de la seringue est en caoutchouc bromobutyle et est muni d'un indicateur d'effraction en polypropylène.

Tige de piston : Faite de polypropylène.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : eptacog alfa activé

Nom chimique : Facteur VII de coagulation recombinant activé

Formule moléculaire
et masse moléculaire : $C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$, environ 50 kD

Formule structurale : Polypeptide composé de 406 acides aminés. Le **rFVIIa** est la forme à double chaîne du rFVII produite par un clivage du lien peptidique situé entre les acides aminés en positions 152 et 153. Les deux chaînes sont reliées par une liaison disulfure simple.

La molécule est glycosylée au niveau des acides aminés en positions 52, 60, 145 et 322, et γ -carboxylée dans les résidus d'acide glutamique (γ -carboxylation partielle en position 35).

Propriétés physicochimiques :

Description : La poudre pour injection est un produit lyophile blanc et la préparation reconstituée est une solution incolore.

Point isoélectrique : À un pH de 6,0 à 6,7

1 kUI équivaut à 1 000 unités internationales (UI).

Caractéristiques du produit

Le FVII humain a été cloné et exprimé dans des cellules de rein de hamster nouveau-né, dites cellules BHK (*baby hamster kidney*).

Le facteur VII recombinant est sécrété par les cellules BHK et converti en sa forme active (facteur VIIa recombinant) durant le processus de purification. **NiaStase RT**[®] (eptacog alfa activé) présente une structure similaire à celle du facteur VIIa provenant du plasma humain.

Le recours à des technologies de recombinaison de l'ADN dans la production de **NiaStase RT**[®] élimine les risques de transmission d'agents pathogènes humains par le sang, tels que le VIH, les virus de l'hépatite et le parvovirus.

ESSAIS CLINIQUES

Hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs

Aucune étude clinique n'a été menée sur **NiaStase RT**[®] chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec inhibiteurs. Les études cliniques menées chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec inhibiteurs ont été effectuées avec **NiaStase**[®]. Pour appuyer l'utilisation de **NiaStase RT**[®] dans cette population de patients, une étude de bioéquivalence pharmacocinétique (NN1007-1744) a été menée chez des sujets de sexe masculin en bonne santé avec une dose unique, afin de comparer **NiaStase RT**[®] et **NiaStase**[®] (voir Études comparatives de biodisponibilité).

Cinq études adéquates et bien contrôlées (voir le tableau 5) ainsi que plusieurs études de soutien ont fourni une quantité importante de données probantes sur l'efficacité du **rFVIIa**. Dans ces études, des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs ont reçu un traitement par le **rFVIIa** pour différents types d'épisodes hémorragiques et pour l'hémostase au cours d'interventions chirurgicales. Les taux d'efficacité du **rFVIIa** sont exposés dans le tableau 7.

Ces résultats sur l'efficacité concordent avec ceux obtenus au cours des études cliniques de soutien (voir le tableau 6) portant sur le **rFVIIa**.

Données démographiques et plan des études

Tableau 5 – Patients atteints d’hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs ayant participé aux études cliniques adéquates et bien contrôlées

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	N ^{bre} de patients	N ^{bre} d'épisodes hémorragiques	Critère d'évaluation de l'efficacité
F7HAEM/USA/3/USA Intervention chirurgicale	Étude multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire	35 ou 90 µg/kg avant l'intervention chirurgicale; toutes les 2 h durant 48 h, puis toutes les 2 à 6 h	28	28 interventions chirurgicales - 17 mineures - 11 majeures	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur
F7HT/USA/1/USA Traitement à domicile	Étude ouverte, multicentrique	90 µg/kg toutes les 3 h, jusqu'à concurrence de 4 doses	56	877	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur, le patient et le personnel
F7HAEM/USA/2/USA Hémorragies pouvant mener à l'amputation d'un membre ou à la mort	Étude ouverte, multicentrique Patients ne répondant pas à d'autres traitements	90 µg/kg Toutes les 2 h jusqu'à une amélioration clinique ou avant et après un traitement de réadaptation orthopédique	127	253	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur
USA/VII/006/DOS-REV Détermination de la dose	Étude multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire	35 ou 70 µg/kg toutes les 2,5 h, jusqu'à concurrence de 6 doses	66	153 (hémorragies primaires)	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur
HAEM-2011 Intervention chirurgicale	Étude ouverte, multicentrique, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Avant l'intervention chirurgicale Dose de 90 µg/kg en bolus pour les deux groupes, suivie de : Groupe injection en bolus Durant l'intervention et les jours 1 à 5 : 90 µg/kg toutes les 2 h; jours 6 à 10 : 90 µg/kg toutes les 4 h Groupe perfusion continue Jours 1 à 5 : 50 µg/kg/h; jours 6 à 10 : 25 µg/kg/h	36	36 (interventions chirurgicales majeures)	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur

Tableau 6 – Patients atteints d’hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs ayant participé aux études de soutien sur l’efficacité

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	N^{bre} de sujets	N^{bre} d'épisodes hémorragiques	Critère d'évaluation de l'efficacité
USA/VII/006/DOS	Étude multicentrique, à double insu	35 ou 70 µg/kg toutes les 3 à 4 h	11	25	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur
001/003/005 /KIN	Étude ouverte, multicentrique	Dose unique de 17,5, 35 ou 70 µg/kg	10	15	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur
F7HAEM/NAC/1/NAC	Étude ouverte, multicentrique	Posologie recommandée de 90 à 120 µg/kg toutes les 2 h	81	184	Évaluation de l'hémostase par l'investigateur
MUL/VII/999/ EMG-I MUL/VII/999/ EMG-II	Étude ouverte, multicentrique	Posologie recommandée de 90 µg/kg toutes les 2 h	105	614	Évaluation de l'hémostase par le patient et l'investigateur
J/VII/015/TRE	Étude ouverte, multicentrique	Posologie recommandée de 40 à 100 µg/kg toutes les 2 à 4 h; dose moyenne de 75 µg/kg	16	407	Évaluation de l'hémostase par le patient et l'investigateur

Tableau 7 – Taux d'efficacité du rFVIIa dans le traitement de l'hémophilie congénitale A ou B avec inhibiteurs

Groupes de patients	Taux d'efficacité	Référence
Patients durant et immédiatement après une intervention chirurgicale non urgente	97 %	F7HAEM/USA/3/USA
Patients dans les 48 heures suivant une intervention chirurgicale	60 à 100 % <i>Taux d'efficacité de 100 % affiché dans le groupe recevant 90 µg/kg</i>	F7HAEM/USA/3/USA
Patients recevant un traitement à domicile pour des saignements au niveau articulaire, musculaire ou cutanéomuqueux.	95 %	F7HT/USA/1/USA
Patients traités pour une hémorragie pouvant entraîner l'amputation ou la mort. <i>On a également évalué l'efficacité du rFVIIa après l'échec d'autres modes de traitement dans le cadre d'un programme de traitement offert à titre humanitaire où le rFVIIa a donné des taux d'efficacité de 90 % environ dans l'arrêt d'hémorragies graves (SNC) et dans les interventions chirurgicales.</i>	90 %	F7HAEM/USA/2/USA
Patients recevant un traitement en milieu hospitalier pour des hémorragies primaires au niveau articulaire, musculaire et cutanéomuqueux.	88 %	USA/VII/006/DOS-REV
Patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs qui subissaient une intervention chirurgicale majeure non urgente. <i>Comparaison de l'administration du rFVIIa en bolus intraveineux à celle en perfusion continue.</i>	75 % dans les deux groupes de traitement. <i>Selon l'évaluation globale du traitement hémostatique pour l'obtention et le maintien de l'hémostase à la fin de la période d'étude.</i>	HAEM-2011

Thrombasthénie de Glanzmann

Les données ont été recueillies dans le *Glanzmann's Thrombasthenia Registry* (GTR), le registre de la Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) et la littérature publiée.

De 2005 à 2011, les données provenant de 218 patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann ont été ajoutées au GTR pour 1 073 saignements et opérations. Un comité indépendant a évalué la nature cliniquement réfractaire, la présence d'anticorps et l'efficacité du traitement (soit la réussite ou l'échec) chez 190 patients ayant eu 755 épisodes nécessitant un traitement hémostatique systémique (151 patients ayant eu 564 épisodes hémorragiques graves, 90 patients ayant subi 192 opérations). En tout, 92 patients ont reçu **NiaStase RT[®]** pour 266 épisodes hémorragiques et 77 patients, pour 160 interventions chirurgicales. Un grand nombre des épisodes hémorragiques ont été traités seulement par **NiaStase RT[®]** (109/266 épisodes ou 41 %).

Comme le GTR sert à recueillir des observations, les doses ne sont pas fixées d'avance. La dose médiane de **NiaStase RT[®]** qui a été administrée pour les épisodes hémorragiques est de 90 µg/kg (intervalle interquartile : 90 à 95, extrêmes : 28 à 450); l'intervalle médian entre les doses est de 3,0 heures (intervalle interquartile : 2,0 à 6,0, extrêmes : 1 à 168). La dose médiane de **NiaStase RT[®]** qui a été administrée pour les interventions chirurgicales est de 92 µg/kg (intervalle interquartile : 90 à 120, extrêmes : 4 à 270); l'intervalle médian entre les doses est de 3,0 heures (intervalle interquartile : 2,0 à 4,0, extrêmes : 1 à 749). La dose médiane qui a été administrée pour des interventions chirurgicales chez les patients réfractaires ayant ou non des anticorps antiplaquettes est de 100 µg/kg (intervalle interquartile : 90 à 140, extrêmes : 70 à 270). D'autres hémostatiques ont également été administrés pour 157/266 (59 %) épisodes hémorragiques et 94/160 (59 %) interventions chirurgicales.

Selon le GTR, **NiaStase RT[®]** a été administré à 43 enfants de 0 à 12 ans pour 157 épisodes hémorragiques et à 15 enfants de 0 à 12 ans pour 19 interventions chirurgicales. **NiaStase RT[®]** a aussi été administré à 8 enfants de > 12 à 16 ans pour 17 épisodes hémorragiques et à 3 enfants de > 12 à 16 ans pour 3 interventions chirurgicales. D'après le comité d'évaluation indépendant, les traitements, y compris **NiaStase RT[®]**, ont été efficaces pour 93,6 % des épisodes hémorragiques chez les enfants de 0 à 12 ans et 100 % des épisodes chez les enfants de > 12 à 16 ans. Quant aux interventions chirurgicales, le traitement a été efficace dans 100 % des cas chez les enfants de 0 à 16 ans. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez ces enfants.

La majorité des patients qui ont reçu **NiaStase RT[®]** pour des interventions chirurgicales étaient des adultes (86 %; > 16 ans). Les interventions chirurgicales qui ont donné lieu à l'administration de **NiaStase RT[®]** étaient mineures (134/160 ou 83,8 %) ou majeures (26/160 ou 16,3 %); dans la plupart des cas, il s'agissait d'interventions dentaires (106/160 ou 66,3 %).

Dans l'ensemble, le traitement par **NiaStase RT[®]** a réussi pour 94,4 % des épisodes hémorragiques (tableau 8) et 99,4 % des interventions chirurgicales (tableau 9). D'après le comité d'évaluation, l'efficacité n'a pas varié selon le traitement administré, le type de saignement ou d'opération, l'âge, la nature réfractaire ou la présence d'anticorps antiplaquettes. Chez les patients cliniquement réfractaires ayant ou non des anticorps antiplaquettes, le traitement par **NiaStase RT[®]** a réussi pour 94,9 % des épisodes hémorragiques et 98,6 % des interventions chirurgicales.

Tableau 8 – Évaluation de l'efficacité par le comité – Épisodes hémorragiques

Groupe de traitement	N ^{bre} de patients ^c	N ^{bre} d'épisodes	Réussite	Échec	Données insuffisantes	Absence de consensus
Tout NiaStase RT*	92	266	251 (94,4 %)	4 (1,5 %)	6 (2,3 %)	5 (1,9 %)
Selon le traitement administré						
NiaStase RT seulement	44	109	101 (92,7 %)	2 (1,8 %)	4 (3,7 %)	2 (1,8 %)
NiaStase RT ± plaquettes ± autres hémostatiques	69	157	150 (95,5 %)	2 (1,3 %)	2 (1,3 %)	3 (1,9 %)
Selon le type de patients						
Patients réfractaires ± anticorps antiplaquettes ^{a,d}	31	79	75 (94,9 %)	2 (2,5 %)	2 (2,5 %)	0 (0,0 %)
Anticorps antiplaquettes ^{a,d}	8	10	10 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	Sans objet
Ni l'un ni l'autre/statut inconnu ^{b,d}	57	177	166 (93,8 %)	2 (1,1 %)	4 (2,3 %)	5 (2,8 %)

* Tous les traitements qui ont compris **NiaStase RT**[®]

^a Anticorps anti-GPIIb/IIIa, anti-HLA ou antiplaquettes sans autre précision

^b Présence d'anticorps antiplaquettes et état réfractaire non signalés, ou statut inconnu pour ces aspects

^c Les nombres de patients ne sont pas additifs. Les patients peuvent avoir des épisodes soumis à des traitements différents et avoir plus d'un statut pour les anticorps et la nature réfractaire.

^d Traitement par **NiaStase RT**[®] seulement pour 26/79 épisodes chez des patients réfractaires ayant ou non des anticorps, 2/10 épisodes chez des patients ayant des anticorps mais non réfractaires et 81/177 épisodes chez des patients n'ayant ni l'un ni l'autre ou de statut inconnu. Les autres patients ont reçu **NiaStase RT**[®] avec des plaquettes et/ou des antifibrinolytiques.

Tableau 9 – Évaluation de l'efficacité par le comité – Interventions chirurgicales

Groupe de traitement	N ^{bre} de patients ^c	N ^{bre} d'int.	Réussite	Données insuffisantes ^e
Tout NiaStase RT*	77	160	159 (99,4 %)	1 (0,6 %)
Selon le traitement administré				
NiaStase RT seulement	35	66	65 (98,5 %)	1 (1,5 %)
NiaStase RT ± plaquettes ± autres hémostatiques	57	94	94 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Selon le type de patients				
Patients réfractaires ± anticorps antiplaquettes ^{a,d}	33	70	69 (98,6 %)	1 (1,4 %)
Anticorps antiplaquettes ^{a,d}	11	24	24 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Ni l'un ni l'autre/statut inconnu ^{b,d}	36	66	66 (100,0 %)	0 (0,0 %)

* Tous les traitements qui ont compris **NiaStase RT**[®]

^a Anticorps anti-GPIIb/IIIa, anti-HLA ou antiplaquettes sans autre précision

^b Présence d'anticorps antiplaquettes et état réfractaire non signalés, ou statut inconnu pour ces aspects

^c Les nombres de patients ne sont pas additifs. Les patients peuvent avoir des épisodes soumis à des traitements différents et avoir plus d'un statut pour les anticorps et la nature réfractaire.

^d Traitement par **NiaStase RT**[®] seulement pour 22/70 épisodes chez des patients réfractaires ayant ou non des anticorps, 13/24 épisodes chez des patients ayant des anticorps mais non réfractaires et 31/66 épisodes chez des patients n'ayant ni l'un ni l'autre ou de statut inconnu. Les autres patients ont reçu **NiaStase RT**[®] avec des plaquettes et/ou des antifibrinolytiques.

^e La base de données ne mentionne aucun cas d'échec ou d'absence de consensus.

Le registre de la HTRS mentionne 7 patients qui ont reçu **NiaStase RT**[®] pour 23 épisodes hémorragiques. D'autres hémostatiques ont également été administrés pour 11 épisodes (des antifibrinolytiques dans 10 cas). Le traitement a été considéré comme efficace pour 21 (91,3 %) des 23 épisodes. Dans les deux autres cas, le saignement a ralenti ou n'a présenté aucune amélioration, mais aucun traitement supplémentaire n'est signalé. Ce registre ne mentionne pas d'interventions chirurgicales.

La littérature mentionne l'administration de **NiaStase RT**[®] à plus de 130 patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann.

Registres/étude sur l'hémophilie acquise

Des données provenant de patients atteints d'hémophilie acquise traités par le **rFVIIa** ont été recueillies dans le registre européen sur l'hémophilie acquise (EACH2), le registre de la Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS), et une étude japonaise de surveillance post-commercialisation (JPMS). Les registres EACH2 et de la HTRS, ainsi que l'étude JPMS, ont été observationnels. Ils n'étaient donc pas conçus pour sélectionner la dose. Des renseignements portant sur ces registres et cette étude et sur les résultats hémostatiques sont fournis dans les tableaux 10 et 11, respectivement.

Données démographiques et plan des études

Tableau 10 – Plan des études et évaluations de l’efficacité pour les registres EACH2 et de la HTRS et pour l’étude JPMS

Registre/étude	Population de l’étude	Schéma thérapeutique	Évaluations de l’efficacité
EACH2 Base de données en ligne multicentrique et paneuropéenne (2003-2008)	Patients dont l’activité plasmatique du facteur VIII était $< 50 \text{ UdL}^{-1}$ et chez qui on a détecté un inhibiteur du facteur VIII. Les patients atteints d’hémophilie congénitale A, ou ceux ayant des inhibiteurs de la coagulation autres que des anticorps contre le facteur VIII, ont été exclus.	Maîtrise des épisodes hémorragiques traités par un agent de contournement (rFVIIa ou CCPa dérivé du plasma), le facteur VIII, ou la 1-désamino-8-D-arginine-vasopressine (DDAVP).	Réponse hémostatique pour la première hémorragie rapportée seulement. Signalée comme suit : « Résorbée/maîtrisée » ou « Non résorbée ».
HTRS Registre national sur les patients pour recueillir des données (2004-2011)	Patients ayant des déficits congénitaux en facteurs de coagulation, des inhibiteurs acquis, des troubles de la fonction plaquettaire ou une maladie de von Willebrand, ou patients traités par le rFVIIa , peu importe le trouble hémorragique sous-jacent, la présence/l’absence d’un inhibiteur ou le taux réel de ce dernier. Les patients ayant des déficits en protéines de coagulation à cause d’une insuffisance hépatique, ou ceux présentant une thrombophilie, ont été exclus.	Pas de schéma ni de dose défini ou recommandé.	Réponse hémostatique signalée après l’administration de la dernière dose de rFVIIa . Signalée comme suit : « Hémorragie arrêtée », « Hémorragie ralentie, mais pas arrêtée » ou « Aucune amélioration ».
JPMS Étude multicentrique, observationnelle et non interventionnelle (2000-2010)	Patients atteints d’hémophilie A ou B avec inhibiteurs, y compris ceux atteints d’hémophilie acquise.	Pas de schéma ni de dose défini ou recommandé.	Réponse hémostatique classée dans 4 catégories : <ul style="list-style-type: none"> – Sensiblement efficace : Amélioration clinique en 8 heures. – Efficace : Amélioration clinique en 8 à 12 heures. – Modérément efficace : Amélioration clinique après 12 heures, ou amélioration moins marquée sur le plan des hémorragies, peu importe l’horizon temporel. – Résultat médiocre : Aucun effet clinique observé au moment de l’évaluation.

Résultats des études

Traitement des épisodes hémorragiques

Au total, 589 épisodes hémorragiques ont été évalués après un traitement de première intention par le **rFVIIa** chez 307 patients.

Tableau 11 – Résultats hémostatiques – Épisodes hémorragiques

Registre/étude	Nombre de patients	Nombre d'épisodes hémorragiques avec un traitement de première intention ^d	Dose médiane (intervalle) ^e	Résultats	
				Résultat hémostatique	N (%)
EACH2	159 ^a	159	90,0 (18,5; 1 000,0)	Résorbée/maîtrisée	145 (91,2)
				Non résorbée	14 (8,8)
HTRS	59 ^c	128	90,0 (14,3; 270,0)	Hémorragie arrêtée	112 (87,5)
				Hémorragie ralentie, mais pas arrêtée	13 (10,2)
				Aucune amélioration	3 (2,3)
JPMS	89 ^b	302	93,2 (21,0; 383,2)	Sensiblement efficace	129 (42,7)
				Efficace	26 (8,6)
				Modérément efficace	120 (39,7)
				Résultat médiocre	27 (8,9)

^a Dans le registre EACH2, 1 patient était âgé de moins de 16 ans.

^b Dans l'étude JPMS, 1 patient était âgé de moins de 16 ans.

^c Dans le registre de la HTRS, aucun patient n'était âgé de moins de 16 ans.

^d Interprété comme le nombre d'épisodes hémorragiques traités par le **rFVIIa** en monothérapie.

^e Dose par injection (µg/kg) indiquée avec l'intervalle entre la dose minimale et la dose maximale.

Réponses hémostatiques – Interventions chirurgicales

Dans le registre de la HTRS, 17 patients ont subi 24 interventions chirurgicales où le **rFVIIa** a été administré avant et/ou après celles-ci. La dose médiane administrée par injection était de 91,6 µg/kg (intervalle : 44,0 à 200,0 µg/kg [min.; max.]). Les résultats ont été signalés pour 23 des 24 épisodes. En ce qui concerne 7 des interventions chirurgicales, on a effectué des transfusions et/ou administré des hémostatiques concomitants. Pour la plupart des interventions chirurgicales (74 % [17/23]), le résultat hémostatique signalé était « excellent/bon ». La plupart des interventions chirurgicales étaient considérées comme mineures.

Des renseignements dans le contexte chirurgical ont aussi été recueillis auprès d'essais cliniques dans le cadre du programme de traitement offert à titre humanitaire de Novo Nordisk. La valeur médiane de la dose moyenne administrée par injection était de 89,1 µg/kg (intervalle : 30,8 à 197,4 µg/kg [min.; max.]). En ce qui concerne 10 des interventions chirurgicales, on a effectué des transfusions et/ou administré des hémostatiques concomitants. Le traitement par le **rFVIIa** s'est avéré efficace ou partiellement efficace dans 87 % (27/31) des cas d'épisodes hémorragiques pour lesquels des données sur l'efficacité étaient disponibles, et inefficace dans 13 % (4/31) des cas d'épisodes hémorragiques. Les résultats n'ont pas été signalés pour un épisode. La plupart des interventions chirurgicales étaient considérées comme mineures.

D'autres données repérées dans la littérature indiquent l'efficacité du **rFVIIa** pour traiter ou prévenir les hémorragies pendant/après un certain nombre d'interventions chirurgicales, y compris d'interventions chirurgicales majeures. Par contre, d'autres médicaments concomitants étaient parfois utilisés.

Déficit congénital en facteur VII

Des données provenant de patients (soit ceux sous **rFVIIa** ayant un déficit congénital en facteur VII) ont été recueillies dans le *Seven Treatment Evaluation Registry* (STER). Le STER n'a pas été conçu pour choisir des doses.

Au total, 162 patients recevant du **rFVIIa** (avec ou sans hémostatiques concomitants) ont été inscrits dans le STER. Parmi ces patients, 59 ont présenté des épisodes hémorragiques, 101 ont subi une intervention chirurgicale et 29 ont reçu du **rFVIIa** en prophylaxie. Plusieurs patients ont reçu plus d'un traitement pour diverses raisons (c.-à-d. épisode hémorragique, intervention chirurgicale ou prophylaxie). Dans l'ensemble, un nombre égal d'hommes et de femmes ont été inscrits (48 % et 52 %, respectivement). L'âge moyen était de 28 ans.

Données démographiques et plan des études

Tableau 12 – Plan des études et évaluations de l'efficacité utilisés dans le STER dans le traitement des épisodes hémorragiques

Registre/étude	Population de l'étude	Schéma thérapeutique	Évaluations de l'efficacité
STER Étude prospective, observationnelle, internationale et multicentrique	Hommes et femmes ayant un déficit congénital en facteur VII (défini par un taux plasmatique de facteur VII < 50 % du taux normal, ou par une mutation reconnue pour être associée à un déficit en facteur VII), chez qui le traitement d'épisodes hémorragiques aigus, la prévention des hémorragies durant une intervention chirurgicale/un accouchement ou la prophylaxie primaire/secondaire étaient jugés nécessaires par le médecin traitant.	Dose définie par la pratique thérapeutique locale. <ul style="list-style-type: none"> Doses de 15 à 30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures jusqu'à l'atteinte de l'hémostase dans le traitement au besoin et dans la prévention des hémorragies liées à des interventions chirurgicales ou effractives. La dose et la fréquence des injections étaient adaptées à chaque patient. 	<u>Efficacité dans le traitement des épisodes hémorragiques (évaluation de 6 heures)</u> En utilisant l'échelle ci-dessous, on a évalué le médicament dans le traitement de l'épisode hémorragique 6 heures après ce dernier : <ul style="list-style-type: none"> Excellent : <ul style="list-style-type: none"> L'administration d'une dose unique met fin à l'hémorragie extériorisée et entraîne la disparition des symptômes liés à l'épisode hémorragique Soulagement rapide (après quelques heures) de la douleur Arrêt de l'enflure Efficace : <ul style="list-style-type: none"> L'administration de plus d'une dose est nécessaire pour obtenir les résultats évalués comme étant excellents Partiellement efficace : <ul style="list-style-type: none"> L'administration de plus d'une dose est nécessaire et les symptômes s'atténuent lentement Inefficace : <ul style="list-style-type: none"> Aucun changement n'est observé dans

			<p>le déroulement de l'hémorragie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non évaluable <p>Efficacité dans les interventions chirurgicales En utilisant l'échelle ci-dessous, on a évalué le médicament dans le traitement périopératoire durant une intervention chirurgicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bon : <ul style="list-style-type: none"> – Aucune hémorragie • Partiellement efficace : <ul style="list-style-type: none"> – Hématomes mineurs et perte de sang par les drainages • Inefficace • Non évaluable
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Résultats des études

Traitement des épisodes hémorragiques

Au total, 59 patients (33 femmes et 26 hommes) recevant du **rFVIIa** avec ou sans hémostatiques concomitants ont présenté 91 épisodes hémorragiques. Parmi les 71 épisodes hémorragiques dont la cause avait été consignée, 76,1 % étaient spontanés et 23,9 % étaient traumatiques. On a consigné que les 91 épisodes hémorragiques étaient survenus dans 111 lieux de saignement; certains épisodes hémorragiques avec plus d'un lieu de saignement ont aussi été consignés. La majorité des épisodes hémorragiques était composée de cas d'hémarthrose (27,9 %), d'épistaxis (18,9 %), de ménorragie (13,5 %) et de saignements des gencives (12,6 %).

Le tableau 13 présente un résumé de l'évaluation de l'efficacité 6 heures après l'administration (classement par schéma thérapeutique).

Tableau 13 – Résumé des évaluations de l'efficacité du médicament à 6 heures dans le traitement d'épisodes hémorragiques classés par schéma thérapeutique

	Spontané	Traumatique	Cause non consignée*	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Tous les schémas				
N ^{bre} de sujets	29	15	20	59
N*	54	16	19	89
Excellent	39 (72,2)	9 (56,3)	5 (26,3)	53 (59,6)
Efficace	12 (22,2)	6 (37,5)	10 (52,6)	28 (31,5)
Partiellement efficace	2 (3,7)	–	4 (21,1)	6 (6,7)

Inefficace	–	–	–	–
Non évaluable	1 (1,9)	1 (6,3)	–	2 (2,2)
Par schéma thérapeutique				
<i>NiaStase RT® en monothérapie</i>				
N ^{br} e de sujets	19	14	12	43
N*	40	15	12	67
Excellent	32 (80,0)	8 (53,3)	4 (33,3)	44 (65,7)
Efficace	6 (15,0)	6 (40,0)	6 (50,0)	18 (26,9)
Partiellement efficace	1 (2,5)	–	2 (16,7)	3 (4,5)
Inefficace	–	–	–	–
Non évaluable	1 (2,5)	1 (6,7)	–	2 (3,0)
<i>NiaStase RT® avec hémostatiques concomitants**</i>				
N ^{br} e de sujets	10	1	8	18
N*	10	1	7	18
Excellent	5 (50,0)	1 (100,0)	1 (14,3)	7 (38,9)
Efficace	4 (40,0)	–	4 (57,1)	8 (44,4)
Partiellement efficace	1 (10,0)	–	2 (28,6)	3 (16,7)
Inefficace	–	–	–	–
Non évaluable	–	–	–	–

* N : nombre d'épisodes hémorragiques pour lesquels l'efficacité du traitement a été consignée. Dans deux cas d'épisodes hémorragiques, l'efficacité n'a pas été consignée : un cas d'hémorragie traumatique traitée par **NiaStase RT®** en monothérapie; un autre cas de cause inconnue traité par **NiaStase RT®** avec des hémostatiques concomitants. Chaque sujet pouvait présenter plus d'un épisode hémorragique; le nombre de sujets dans chaque groupe ne correspond donc pas au total.

** Hémostatiques concomitants : acide tranexamique, Amicar, plasma frais congelé et concentré de globules rouges

Dans l'ensemble, le nombre moyen de doses utilisées dans le traitement d'épisodes hémorragiques était de 4,9 (intervalle : 1 à 87). La dose moyenne et la dose médiane par injection dans le traitement d'épisodes hémorragiques étaient de 33,8 µg/kg et de 30,0 µg/kg, respectivement (intervalle : 3,8 à 160 µg/kg).

Intervention chirurgicale

Toutes les interventions chirurgicales consignées dans le STER ont été classées comme « mineures » ou « majeures » *a posteriori*. Une intervention chirurgicale majeure a été définie comme suit : toute intervention chirurgicale (urgente ou non) qui nécessitait habituellement une anesthésie générale et/ou une assistance respiratoire et durant laquelle une cavité corporelle majeure était pénétrée et exposée, ou qui entraînait une importante déficience physique ou fonctionnelle (p. ex. laparotomie, thoracotomie, craniotomie). Une intervention chirurgicale mineure était définie comme suit : toute intervention chirurgicale (urgente ou non) ne nécessitant pas d'anesthésie générale ni d'assistance respiratoire (p. ex. extractions dentaires mineures, incision et drainage d'un abcès ou excisions simples).

Au total, 101 patients (54 femmes et 47 hommes) recevant du **rFVIIa** avec ou sans hémostatiques concomitants ont subi 118 interventions chirurgicales. Dans ces 118 interventions, 74 (62,7 % étaient majeures et 44 (37,3 %) étaient mineures. On a signalé une perte sanguine dans 19 des 118 interventions (16,1 %). Chez les patients qui ont présenté une perte sanguine, la perte moyenne était de 316 mL (intervalle : 2 à 1 800 mL); la perte sanguine médiane était de

100 mL. On a effectué des transfusions de globules rouges durant 9 interventions chirurgicales; le nombre moyen et médian d'unités de globules rouges administrées était de 2 (intervalle : 1 à 4 unités). Un résumé de l'efficacité du traitement dans les interventions chirurgicales est présenté dans le tableau 14.

Tableau 14 – Résumé des évaluations de l'efficacité dans les interventions chirurgicales selon le schéma thérapeutique

	Majeures	Mineures	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Tous les schémas			
N ^{bre} de sujets	64	42	101
N*	74	44	118
Efficace	69 (93,2)	43 (97,7)	112 (94,9)
Partiellement efficace	2 (2,7)	-	2 (1,7)
Inefficace	-	-	-
Non évaluable	3 (4,1)	1 (2,3)	4 (3,4)
Selon le schéma thérapeutique			
<i>NiaStase RT[®] en monothérapie</i>			
N ^{bre} de sujets	40	29	67
N*	45	30	75
Efficace	41 (91,1)	29 (96,7)	70 (93,3)
Partiellement efficace	1 (2,2)	-	1 (1,3)
Inefficace	-	-	-
Non évaluable	3 (6,7)	1 (3,3)	4 (5,3)
<i>NiaStase RT[®] avec hémostatiques concomitants**</i>			
N ^{bre} de sujets	17	11	27
N*	19	12	31
Efficace	19 (100,0)	12 (100,0)	31 (100,0)
Partiellement efficace	-	-	-
Inefficace	-	-	-
Non évaluable	-	-	-

* N : nombre d'interventions chirurgicales pour lesquelles les évaluations de l'efficacité ont été consignées.

L'efficacité du traitement a été consignée pour toutes les interventions chirurgicales. Chaque sujet pouvait présenter plus d'un épisode hémorragique; le nombre de sujets dans chaque groupe ne correspond donc pas au total.

** Hémostatiques concomitants : acide tranexamique, colle à la fibrine-Beriplast et plasma frais congelé.

Une dose moyenne de **rFVIIa** de 29,1 µg/kg (intervalle : 0,6 à 300 µg/kg) a été administrée durant les interventions chirurgicales. La dose moyenne accumulée était de 190,1 µg/kg (intervalle : 7,2 à 9 720 µg/kg). En moyenne, on a administré 6,5 doses de **rFVIIa** (intervalle : 1 à 122 doses); ces doses ont été administrées durant 2,8 jours de traitement (intervalle : 1 à 20 jours).

Études comparatives de biodisponibilité

L'essai NN1007-1744 croisé, unicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à deux groupes portait sur la bioéquivalence de **NiaStase**[®] (la formule commercialisée de rFVIIa) et de **NiaStase RT**[®] (la formule de rFVIIa stable à la température ambiante) chez des hommes en bonne santé. L'objectif principal consistait à prouver la bioéquivalence (en s'appuyant sur l'ASC) de **NiaStase**[®] et de **NiaStase RT**[®]. Les objectifs secondaires étaient de comparer les paramètres pharmacocinétiques du rFVIIa et d'étudier l'innocuité et la tolérabilité de **NiaStase RT**[®] à court terme, y compris sa tolérabilité au point d'injection et la formation d'anticorps.

Un total de 25 hommes caucasoïdes en bonne santé, âgés de 22 à 44 ans, ont reçu une dose unique de 90 µg/kg des deux formules par voie intraveineuse dans un ordre aléatoire, séparées par une période d'épuration de 2 à 3 semaines. Au total, 22 des 25 sujets ayant reçu les médicaments ont été inclus dans les analyses pharmacocinétiques. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à l'aide de modèles non compartimentaux. Une analyse de la variance a été effectuée et un intervalle de confiance bilatéral à 90 % pour le rapport (**NiaStase RT**[®]/**NiaStase**[®]) a été calculé. On jugeait qu'il y avait bioéquivalence si l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % se situait entièrement entre 0,80 et 1,25.

Les deux formules de rFVIIa présentaient un profil plasmatique et des paramètres pharmacocinétiques similaires. La bioéquivalence des deux formules a été établie selon l'ASC puisque l'intervalle de confiance à 90 % était compris dans la plage prédéfinie de 0,80 à 1,25 (voir le tableau 15).

Tableau 15 – Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques et intervalle de confiance à 90 % pour le rapport **NiaStase RT[®]/**NiaStase**[®]**

NiaStase RT [®] (90 µg/kg) Calcul à partir des données mesurées ^a				
Paramètre	NiaStase RT [®] (test)	NiaStase [®] (référence)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T ^b , h*UI/mL	112,36	120,18	93,5	[90,0 à 97,1]
ASC _I ^b , h*UI/mL	112,37	120,19	93,5	[90,0 à 97,1]
C _{MAX} ^b , UI/mL	52,77	54,86	96,2	[93,1 à 99,3]
T _{MAX} ^{c,d} , heures	0,08 (s. o.)	0,08 (s. o.)		
T _{1/2} ^c , heures	3,56 (0,079)	3,48 (0,079)		

a : Les résultats de ce tableau proviennent des sujets ayant terminé le traitement
b : moyenne géométrique
c : moyenne arithmétique (CV %)
d : À la suite de l'administration i.v., il n'y a pas de phase d'absorption et le T_{Max} prédéterminé était de 5 minutes

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Il n'existe pas de modèle de rat pour l'hémophilie. Chez cette espèce, l'action directe de l'eptacog alfa activé (**rFVIIa**) sur le saignement a été étudiée chez des rats traités par la warfarine dans le cadre d'une analyse du temps de saignement au niveau de la queue. Le traitement par la warfarine a entraîné une diminution des concentrations des facteurs de coagulation qui dépendent de la vitamine K, tels que les facteurs II (prothrombine) et X, essentiels à l'action du FVIIa. L'effet du **rFVIIa** sur le temps de Quick du plasma du rat a été déterminé avec de la thromboplastine préparée à partir de cerveau de rat. Des analyses semblables ont été menées sur des lapins. L'effet hémostatique du **rFVIIa** a été étudié chez des chiens hémophiles, qui sont considérés comme le modèle standard.

- Le temps de saignement prolongé chez les rats traités par la warfarine a été totalement normalisé par une dose de 195 µg/kg de **rFVIIa** et partiellement normalisé par une dose de 39 µg/kg. Cette normalisation était associée à la normalisation du temps de Quick et à une modeste réduction du temps de céphaline activé.
- Chez les rats traités par la warfarine, des doses de 13 ou de 40 µg/kg de **rFVIIa** ont presque normalisé le temps de Quick; la réduction du temps de céphaline activé était modeste. On a obtenu des résultats semblables chez les lapins.
- Le **rFVIIa** corrige le trouble hémostatique chez les chiens atteints d'hémophilie A ou B lorsqu'il est administré en prophylaxie, c'est-à-dire avant l'apparition d'une hémorragie, de même que pour le traitement d'une hémorragie en cours (dose unique de 45 à 155 µg/kg).

Une étude a été menée sur des lapins afin d'examiner la coagulation après l'administration de 78 à 780 µg/kg de **rFVIIa** utilisé seul, de 50 U/kg de concentré de complexe prothrombique activé (CCPa) utilisé seul, ou d'une association des deux. Les résultats ont révélé une diminution des plaquettes et du fibrinogène ainsi qu'une augmentation du temps de céphaline activé après l'administration de CCPa, mais aucun effet à la suite de celle de **rFVIIa**. L'administration de 50 U/kg de CCPa puis, moins de 5 minutes plus tard, de 78 µg/kg de **rFVIIa** s'est traduite par une tendance à la hausse des effets sur la consommation des facteurs de coagulation dépassant les niveaux observés avec l'administration de CCPa seulement. Durant le programme clinique, on a documenté quatre épisodes de CIVD confirmée par des données cliniques ou des résultats de laboratoire chez des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs.

Une étude menée sur des lapins afin d'examiner la coagulation à la suite de l'administration de 100 µg/kg de **rFVIIa** en association avec de l'acide tranexamique n'a révélé aucun effet d'interaction sur les paramètres de la coagulation.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse et mutagenèse, troubles de la fertilité

Les résultats des deux études de mutagénicité n'indiquent pas de potentiel cancérigène pour le **rFVIIa**. Les études menées *in vitro* (c.-à-d. sur des lymphocytes humains cultivés) et *in vivo* (c.-à-d. test du micronoyau de souris) ont permis de mesurer l'activité clastogène du **rFVIIa**. Aucune de ces études n'a indiqué une activité clastogène du **rFVIIa**. Aucune étude de mutation génique (p. ex. test d'Ames) n'a été réalisée avec le **rFVIIa**. Aucune étude de longue durée sur la cancérigénicité du **rFVIIa** n'a été réalisée.

Des essais précliniques sur la reproduction de rats, mâles et femelles, ayant reçu des doses allant de 0,33 à 6,0 mg/kg/j ont révélé que le **rFVIIa** n'avait aucun effet sur la capacité d'accouplement, la fertilité ou les caractéristiques des portées.

Toxicité aiguë

- On n'a observé aucun effet associé au médicament chez des souris ayant reçu des doses de 0,24 à 3,9 mg/kg. Au cours d'autres études, des souris ayant reçu des doses de 0,69 à 14,8 mg/kg ont présenté une baisse d'activité, une démarche instable, des convulsions et une respiration difficile.
- À 15,6 mg/kg, les souris affichaient des signes cliniques uniquement le jour de l'administration du médicament; ces signes comprenaient une respiration difficile et rapide, un ptosis, une horripilation, une baisse de la température rectale et une diminution de l'activité. Quelques souris sont mortes, parfois après avoir eu des convulsions.
- L'histopathologie des souris a révélé un œdème au point d'injection (groupe traité et groupe témoin), ainsi que la présence d'occlusions ou d'embolies de fibrine dans les gros vaisseaux pulmonaires causée par une coagulation intravasculaire.
- Chez les rats ayant reçu des doses pouvant atteindre 15,6 mg/kg, on n'a observé aucune toxicité liée au médicament. Seul un changement de couleur au point d'injection des doses élevées a été observé.

Toxicité à long terme

Tableau 16 – Études de toxicité à long terme menées sur des animaux

Espèce animale			
Rat	Aucun effet associé au médicament observé chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 0,86 mg/kg/j (28 jours) ou 0,33 mg/kg/j (13 semaines). À la dose de 4,3 mg/kg/j, une nécrose au point d'injection, ainsi qu'une réduction du gain pondéral et de la consommation d'aliments ont été attribuées au traitement. Aux doses plus élevées, on a observé des changements traduisant l'effet pharmacologique, dont : changements hématologiques, formation de thrombus et embolies. Des décès sont survenus.	Présence d'anticorps dirigés contre le rFVIIa . On a observé une augmentation de l'activité coagulante proportionnelle à la dose.	
Chien	Aucun effet associé au médicament observé chez des chiens ayant reçu des doses allant jusqu'à 0,62 mg/kg/j (7 jours de traitement). Une prolongation de 2 jours du traitement à la dose de 1,33 mg/kg/j a provoqué un choc anaphylactique.	Présence d'anticorps contre le rFVIIa .	
Singe	On a observé une toxicité à la dose de 15 mg/kg/j, ce qui a mené au sacrifice de la femelle. Présence d'anticorps dirigés contre le rFVIIa .	Aucune observation clinique avec un traitement à raison de 2,3 mg/kg/j durant 28 jours ni avec 3 mg/kg/j durant 13 semaines. Des foyers de prolifération dans l'intima d'une petite proportion des vaisseaux des poumons ainsi que des thromboses occasionnelles sont apparus chez quelques animaux recevant 2,3 mg/kg/j.	Apparition d'anticorps contre le rFVIIa . On a observé une augmentation proportionnelle à la dose de l'activité coagulante du FVII.

RÉFÉRENCES

1. Arkin *et al.* Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. *Hemostasis* 1998;28:92-8
2. Baudo F, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Somaini G, de Cataldo F. The continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with factor VIII inhibitors activates the coagulation and fibrinolytic systems without clinical complications. *Throm Res* 2000; 99:21-4
3. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L *et al.* Management of bleeding in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120(1):39-46
4. Berrettini M, Mariani G, Schiavoni M, Rocino A *et al.* Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. *Haematologica* 2001; 86:640-645
5. Bysted BV, Scharling B, Moller T, Hansen BL. A randomized, double-blind trial demonstrating bioequivalence of the current recombinant activated factor VII formulation and a new robust 25°C stable formulation. *Haemophilia* 2007; 13:527-32
6. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F *et al.* Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120(1):47-55
7. Diness V, Bregengaard C, Erhardtsen E, Hedner U. Recombinant human Factor VIIa (rFVIIa) in a rabbit stasis model *Thrombosis Research* 1992; 67 (2): 233-41
8. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7
9. Hedner, U. Dosing and Monitoring NovoSeven[®] Treatment, *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 102-8
10. Ingerslev J. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in haemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26:425-32
11. Ingerslev J, Feldstedt M, Sindet-Pedersen S. Control of haemostasis with recombinant factor VIIa in patients with inhibitor to factor VIII. *Lancet* 1991; 338:831-2
12. Kenet G *et al.* Treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia and an inhibitor: comparison of two treatment protocols with recombinant activated factor VII. *Blood Coag Fibrinol* 2000; 11 (suppl. 1):35-8

13. Key NS, Aledort LM, Beardsley D *et al.* Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven) in hemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemostas* 1998;80:912-8
14. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L *et al.* Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10(4):622-631
15. Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:638-48
16. Lusher JM. Acute haemarthroses: The benefits of early versus late treatment with recombinant activated factor VII. *Blood Coag Fibrinol* 2000; 11 (Suppl. 1): S45-S49
17. Lusher JM. Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur J Haematol* 1998; 61 (Suppl 63): 7-10
18. Lusher JM. Recombinant activated factor VII for treatment of intramuscular haemorrhages: a comparison of early and late treatment. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9 (Suppl 1): S111-S114
19. Lusher JM. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII or IX inhibitors. *Haemostasis* 1996;26(Suppl 1):124-30
20. Lusher JM, Roberts HR, Davignon C *et al.* Randomized, double-blind comparison of two dose levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in hemophilia A & B patients with and without inhibitors. *Hemophilia* 1998; 4(6):790-8
21. Mayer, SA *et al.* Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage, *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 777-85
22. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99:542-7
23. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, Balerdi B, Lorenzo JI, Senent ML, Aznar I, Carceller S, Sanz MA. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol* 2001; 114(1):174-6
24. Nicolaisen EM, Glazer S, Hansen LL, Hedner U, Poulsen F. Immunological Aspects of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) in Clinical Use. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 76:200-4

25. O'Connell N, McMahon C, Smith J *et al.* Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high responding inhibitors. *Br J Haematol* 2002; 116:632-5
26. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998; 9 Suppl. 1: S115 -S118
27. Santagostino E *et al.* Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with FVIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2001; 86:954-8
28. Sumner MJ *et al.* Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal: *Haemophilia* 2007; 13:451-461
29. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK *et al.* Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in hemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998;80:773-8
30. Telgt DSC, Macik BG, McCord DM, Monroe DM, Roberts HR. Mechanism by which recombinant factor VIIa shortens the APTT: Activation of factor X in the absence of tissue factor. *Thrombosis Research* 1989; 56 (5): 603-9

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

NiaStase RT[®] (eptacog alfa activé)

Facteur VII de coagulation humain recombinant activé, stable à la température ambiante

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de **NiaStase RT[®]** 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 **NiaStase RT[®]**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec votre centre de traitement de l'hémophilie.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament

NiaStase RT[®], ou eptacog alfa activé, est mieux connu sous le nom de facteur VII de coagulation humain recombinant activé (rFVIIa). **NiaStase RT[®]** est un facteur de coagulation produit au moyen de technologies de recombinaison de l'ADN. **NiaStase RT[®]**, ou le rFVIIa, est dépourvu de toute composante du plasma humain, ce qui élimine toute possibilité de contamination par le sang.

NiaStase RT[®] est utilisé :

- pour le traitement des épisodes hémorragiques (notamment le traitement et la prévention des épisodes qui surviennent pendant ou après une intervention chirurgicale) chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec des inhibiteurs des facteurs VIII ou IX, respectivement.
- pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prévention des saignements pendant une intervention chirurgicale, chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann (un trouble de la coagulation) lorsque les transfusions de plaquettes ne sont plus efficaces ou que des plaquettes ne sont pas disponibles.
- chez les patients adultes atteints d'hémophilie acquise, pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des saignements chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou effractive.
- chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII, pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des saignements chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou effractive.

Effets de ce médicament

NiaStase RT[®] est un médicament qui agit en activant la coagulation du sang là où il y a un saignement afin de prévenir ou d'éliminer l'hémorragie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, n'oubliez pas de le dire à votre médecin ou à votre infirmière. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement. Les femmes qui allaitent doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement.

NE PRENEZ PAS **NiaStase RT[®]** avec d'autres produits coagulants. Votre médecin peut toutefois vous prescrire d'autres traitements à suivre en même temps que celui par **NiaStase RT[®]**.

Ingrédient médicamenteux

L'eptacog alfa activé contient le facteur VII de coagulation humain recombinant activé (rFVIIa), qui est semblable au facteur VIIa de coagulation humain naturel.

Ingrédients non médicinaux

NiaStase RT[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, mannitol, L-méthionine, polysorbate 80, chlorure de sodium et saccharose.

Le solvant qui accompagne **NiaStase RT[®]** pour sa reconstitution contient de l'histidine dans de l'eau pour injection (solvant histidine).

Formes posologiques

NiaStase RT[®] est offert sous forme de poudre lyophilisée en fioles de 1,0 mg (50 kUI), de 2,0 mg (100 kUI), de 5,0 mg (250 kUI) et de 8,0 mg (400 kUI). La poudre lyophilisée contenue dans une fiole est reconstituée avec le solvant histidine fourni.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Bien qu'inconnue, l'importance du risque d'apparition de caillots après l'administration de **NiaStase RT[®]** est présumée faible. Il est possible que le risque de formation de caillots soit plus élevé si vous avez subi une lésion par écrasement, si vous avez une infection du sang, si vous présentez un durcissement des artères ou si des caillots ont tendance à se former dans votre sang. Si c'est le cas, communiquez avec votre centre de traitement de l'hémophilie ou votre médecin.
- Les patients ayant un déficit en facteur VII de coagulation sanguine peuvent avoir une réaction allergique à **NiaStase RT[®]**.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser **NiaStase RT[®]** si :

- vous avez subi une lésion par écrasement;
- vous avez une infection du sang;
- vous présentez un durcissement des artères;
- des caillots ont tendance à se former dans votre sang.

*Cette information vous aidera, vous et votre médecin, à décider si vous devriez utiliser **NiaStase RT[®]** et si des soins supplémentaires sont nécessaires pendant le traitement.*

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez d'autres médicaments à l'heure actuelle, en avez pris récemment ou pourriez en prendre à l'avenir, veuillez en avvertir votre médecin.

N'utilisez pas **NiaStase RT[®]** en même temps que des concentrés de complexe prothrombique ou qu'un facteur XIII recombinant.

Si vous utilisez déjà des produits à base de facteur VIII ou IX, consultez votre médecin avant d'utiliser **NiaStase RT[®]**.

Il existe peu de données sur l'utilisation de **NiaStase RT[®]** en même temps que des médicaments antifibrinolytiques (tels que l'acide tranexamique), qui servent eux aussi à maîtriser les saignements. Consultez votre médecin avant d'utiliser **NiaStase RT[®]** avec de tels médicaments.

Des interactions de **NiaStase RT[®]** avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Avant d'utiliser **NiaStase RT[®]**, communiquez à votre médecin les noms des médicaments que vous prenez.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

NiaStase RT[®] est offert en quatre teneurs différentes. Assurez-vous d'avoir la teneur prescrite par votre médecin. Utilisez toujours une technique aseptique lorsque vous injectez **NiaStase RT**[®].

Pour obtenir des instructions sur la façon de préparer et d'administrer **NiaStase RT**[®], veuillez consulter les sections à la fin de ce feuillet.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

*Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous recevez un traitement par **NiaStase RT**[®], informez-en votre centre de traitement de l'hémophilie ou votre médecin dès que possible.*

Il est possible que vous ayez une rougeur au point de l'injection, ce qui est normal. Cependant, communiquez **immédiatement** avec votre centre de traitement de l'hémophilie ou votre médecin si vous avez des symptômes plus graves, notamment urticaire, démangeaisons, serrement de poitrine, respiration sifflante ou tout autre symptôme inhabituel.

Des cas isolés de réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques, ont été signalés. Si vous avez déjà eu des réactions allergiques, rappelez-le à votre médecin puisque vous pourriez avoir besoin d'une surveillance plus étroite.

Assurez-vous de recevoir des soins médicaux sans tarder si l'hémorragie ne semble pas réagir de façon appropriée au traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Rougeur au point d'injection	✓		
Peu fréquent	Urticaire		✓	
	Démangeaisons		✓	
	Serrement de poitrine			✓
	Respiration sifflante			✓
	Effets inhabituels		✓	
	Persistance de l'hémorragie		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si un effet inattendu se présente pendant le traitement par **NiaStase RT**[®], communiquez avec votre médecin.*

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 :

- En ligne sur le site de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de 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.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Avant de reconstituer la solution, réfrigérez la poudre de **NiaStase RT**[®] et le solvant histidine ou conservez-les entre 2 °C et 25 °C. Ne les congélez pas. Protégez la poudre et le solvant de la lumière. Ne les utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Une fois reconstitué, **NiaStase RT**[®] devrait être utilisé immédiatement. Si **NiaStase RT**[®] n'est pas administré immédiatement après sa reconstitution, il peut être conservé à la température ambiante (moins de 25 °C) ou réfrigéré pendant une période maximale de 3 heures. Ne congélez pas la solution de **NiaStase RT**[®] reconstituée et ne la conservez pas dans une seringue.

Gardez les médicaments et les fournitures hors de la portée des enfants.

PLUS D'INFORMATION

Si vous avez encore des questions ou si vous désirez obtenir plus de renseignements, communiquez avec votre centre de traitement de l'hémophilie ou votre médecin.

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

Ce feuillet d'information a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.

NiaStase RT[®] 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.

© 2017

Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 10 novembre 2017

Instructions pour la reconstitution et l'administration avec la seringue préremplie de solvant (MixPro®)

MODE D'EMPLOI DE NIASTASE RT®

LISEZ ATTENTIVEMENT LES INSTRUCTIONS CI-DESSOUS AVANT D'UTILISER NIASTASE RT®.

NiaStase RT® se présente sous forme de poudre. Avant l'injection (l'administration), il doit être reconstitué (mêlé) avec le solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution à base d'histidine.

Évitez de mélanger NiaStase RT® avec d'autres médicaments s'administrant par perfusion ou par voie intraveineuse.

Une fois reconstitué, il faut injecter **NiaStase RT®** dans une veine (injection intraveineuse). Le matériel dans cet emballage a été conçu pour la reconstitution et l'injection de **NiaStase RT®**.

Vous aurez aussi besoin d'un ensemble de perfusion (tubulure et aiguille à ailettes), de tampons stériles imbibés d'alcool, de tampons de gaze stériles et de pansements adhésifs stériles. Ces articles ne se trouvent pas dans l'emballage de **NiaStase RT®**.

N'utilisez pas le matériel avant d'avoir reçu la formation appropriée auprès de votre médecin ou de votre infirmière.

Lavez-vous toujours les mains et voyez à ce que votre surface de travail soit propre.

Il est important **d'utiliser une technique aseptique (axée sur la protection contre les microbes)** quand vous préparez un médicament et l'injectez directement dans une veine. Autrement, il y a un risque d'introduction de microbes qui peuvent infecter le sang.

N'ouvrez pas l'emballage du matériel à moins d'être sur le point de vous en servir.

N'utilisez pas le matériel s'il a été échappé ou endommagé. Sortez un nouvel emballage.

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

N'utilisez pas le matériel si vous soupçonnez qu'il est contaminé. Sortez un nouvel emballage.

Terminez l'injection de la solution reconstituée avant de jeter tout élément du matériel.

Le matériel doit être utilisé une fois seulement.

Contenu

L'emballage contient :

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

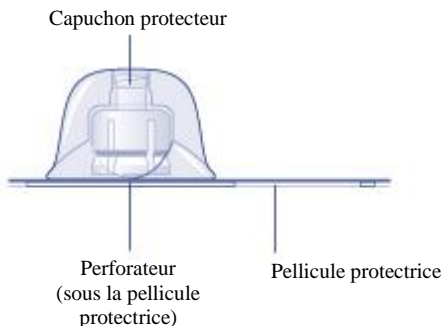
La seringue préremplie de solvant jointe à l'adaptateur de fiole stérile devient un système de reconstitution sans aiguille appelé **MixPro®**.

Aperçu

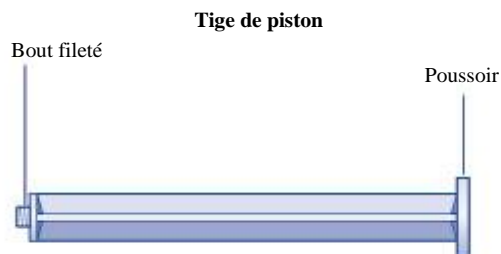
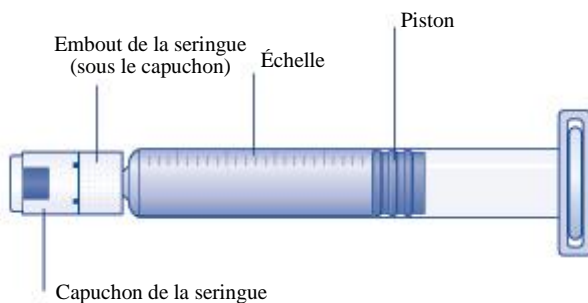
Fiole de poudre NiaStase RT®



Adaptateur de fiole

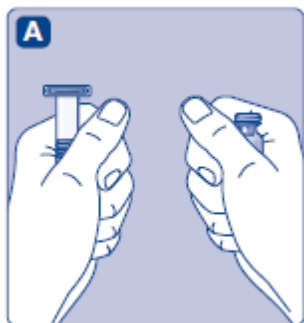


Seringue préremplie de solvant



1. Préparation de la fiole et de la seringue

Étape A



Sortez le nombre d'emballages de NiaStase RT® requis.

Vérifiez la date de péremption.

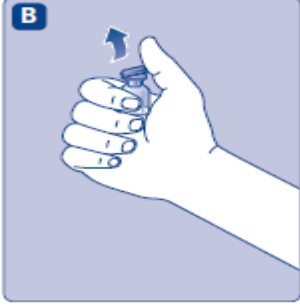
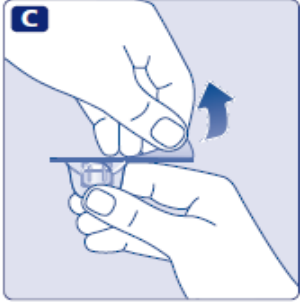

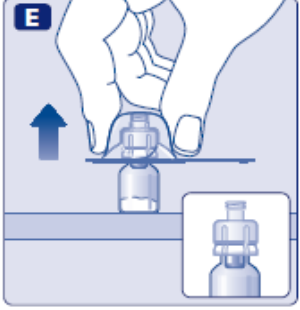
Vérifiez le nom et la concentration du produit et la couleur de l'emballage pour confirmer qu'il renferme le produit voulu.

Lavez-vous les mains et séchez-les bien à l'air ou avec une serviette propre.

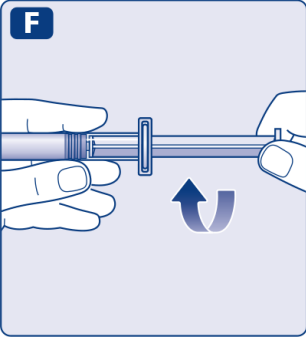
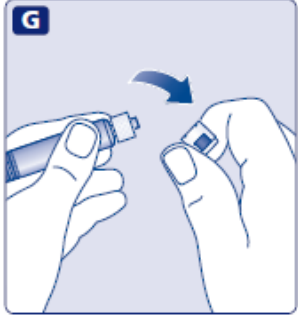
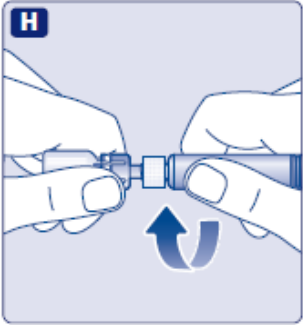
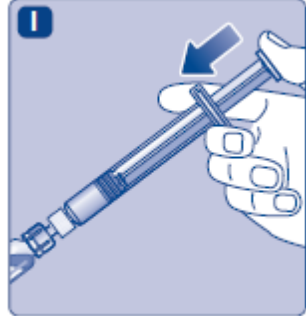
Sortez de la boîte la fiole, l'adaptateur et la seringue préremplie, puis laissez la tige de piston à sa place dans la boîte.

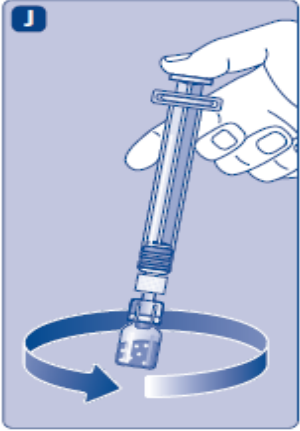
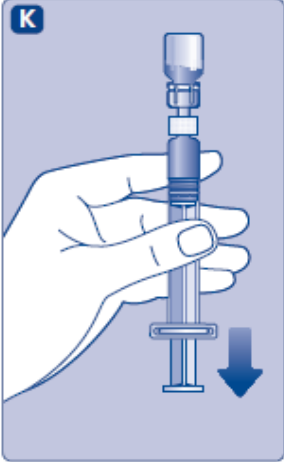
Réchauffez la fiole et la seringue préremplie jusqu'à la température ambiante (ne doit pas dépasser 37 °C) en les tenant dans vos mains.

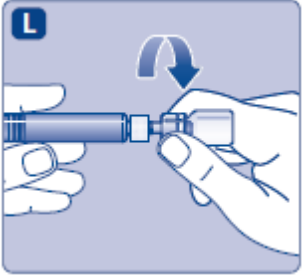
N'utilisez pas d'autres moyens pour réchauffer la fiole et la seringue préremplie.

<p>Étape B</p>		<p>Enlevez le capuchon en plastique de la fiole. Si le capuchon est mal fixé ou absent, n'utilisez pas cette fiole.</p> <p>Essayez le bouchon en caoutchouc de la fiole avec un tampon stérile imbibé d'alcool et laissez-le sécher pendant quelques secondes avant l'utilisation pour qu'il y ait le moins de microbes possible.</p> <p>Ne touchez pas au bouchon en caoutchouc avec vos doigts, car vous pourriez y transférer des microbes.</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 protectrice n'est pas bien scellée ou si elle est endommagée, n'utilisez pas cet adaptateur.</p> <p>Ne sortez pas l'adaptateur de son capuchon protecteur avec les doigts. Si vous touchez au perforateur de l'adaptateur, vous risquez d'y transférer des microbes.</p>
<p>Étape D</p>		<p>Posez la fiole sur une surface solide et plane.</p> <p>Tournez le capuchon protecteur à l'endroit, puis fixez l'adaptateur à la fiole.</p> <p>Évitez de retirer l'adaptateur de la fiole une fois qu'il y est fixé.</p>
<p>Étape E</p>		<p>Comprimez légèrement le capuchon protecteur entre le pouce et l'index, comme illustré.</p> <p>Retirez le capuchon protecteur de l'adaptateur.</p> <p>Veillez à ne pas séparer l'adaptateur de la fiole quand vous retirez le capuchon protecteur.</p>

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

Étape F		<p>Sortez la tige de piston de la boîte en saisissant le poussoir. Ne touchez pas aux côtés ou au bout fileté de la tige de piston. Si vous touchez aux côtés ou au bout fileté, vous risquez d'y transférer des microbes.</p> <p>Fixez 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>
Étape G		<p>Retirez le capuchon de la seringue préremplie en le pliant jusqu'à ce qu'il se détache le long de la perforation.</p> <p>Évitez de toucher à l'embout de la seringue sous le capuchon. Si vous touchez à l'embout de la seringue, vous risquez d'y transférer des microbes.</p> <p>Si le capuchon de la seringue est mal fixé ou absent, n'utilisez pas cette seringue préremplie.</p>
Étape H		<p>Vissez fermement la seringue préremplie sur l'adaptateur fixé à la fiole jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</p>
4. Reconstitution de la poudre avec le solvant		
Étape I		<p>Tenez la seringue préremplie légèrement inclinée, de façon que la fiole soit dirigée vers le bas.</p> <p>Appuyez sur la tige de piston pour injecter tout le solvant dans la fiole.</p>

<p>Étape J</p>		<p>Maintenez la pression sur la tige de piston et faites tourner doucement la fiole jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute.</p> <p>N'agitez pas la fiole, car cela entraîne la formation de mousse.</p> <p>Vérifiez la solution reconstituée.</p> <p>Elle doit être incolore. Si des particules sont visibles ou si la couleur est anormale, n'utilisez pas cette solution.</p> <p>Sortez un nouvel emballage.</p>
<p>Il est recommandé d'utiliser NiaStase RT® immédiatement après la reconstitution. Autrement, le médicament risque de ne plus être stérile et pourrait alors causer des infections.</p> <p>Si vous ne pouvez pas utiliser la solution reconstituée de NiaStase RT® immédiatement, conservez-la dans la fiole avec l'adaptateur et la seringue toujours attachés à la fiole, à la température ambiante (moins de 25 °C) ou au réfrigérateur pendant une période maximale de 3 heures.</p> <p>Évitez de congeler la solution reconstituée de NiaStase RT® ou de la conserver dans la seringue.</p> <p>Protégez de la lumière directe la solution reconstituée de NiaStase RT®.</p> <p>(I) Si la préparation de votre dose demande plus d'une fiole, répétez les étapes A à J avec des fioles, adaptateurs et seringues préremplies supplémentaires pour obtenir la dose requise.</p>		
<p>Étape K</p>		<p>Tenez la tige de piston complètement enfoncée.</p> <p>Tournez la seringue et la fiole à l'envers.</p> <p>Cessez de tenir la tige de piston et laissez-la se retirer pendant que la solution reconstituée remplit la seringue.</p> <p>Tirez la tige de piston légèrement vers le bas pour aspirer la solution reconstituée dans la seringue.</p> <p>Advenant que seulement une partie de la solution reconstituée soit requise, regardez l'échelle sur la seringue pour vérifier la quantité de solution aspirée, conformément aux directives du médecin ou de l'infirmière.</p> <p>S'il y a trop d'air dans la seringue à un moment donné, réinjectez l'air dans la fiole.</p> <p>Tapotez doucement la seringue pour faire monter les bulles d'air, tout en tenant la fiole à l'envers.</p> <p>Enfoncez la tige de piston lentement, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulles d'air.</p>

Étape L		<p>Dévissez l'adaptateur et la fiole réunis.</p> <p>Évitez de toucher à l'embout de la seringue. Si vous touchez à l'embout de la seringue, vous risquez d'y transférer des microbes.</p>
----------------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Injection de NiaStase RT[®] avec la seringue préremplie (MixPro[®]) et des raccords sans aiguille pour cathéters intraveineux

Attention : La seringue préremplie de solvant du système MixPro[®] est faite de verre et est conçue pour être compatible avec les raccords Luer Lock standard. Certains raccords sans aiguille sont dotés d'un perforateur interne et sont incompatibles avec la seringue préremplie. Cette incompatibilité pourrait empêcher l'administration du médicament ou endommager le raccord sans aiguille.

Il faut suivre les instructions dans le feuillet accompagnant le raccord sans aiguille. Il se peut que l'administration à l'aide d'un raccord sans aiguille demande d'aspirer la solution reconstituée dans une seringue de plastique Luer Lock standard de 10 mL stérile. Le cas échéant, il faut le faire immédiatement après l'étape J.

Si vous avez eu de la difficulté au moment de joindre la seringue préremplie de solvant histidine à un dispositif Luer Lock compatible ou si vous avez des questions, contactez Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

5. Injection de la solution reconstituée

NiaStase RT[®] est maintenant prêt à être injecté dans une veine.

Injectez la solution reconstituée conformément aux directives du médecin ou de l'infirmière.

Injectez-la lentement, sur une période de 2 à 5 minutes.

Injection de la solution à l'aide d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC), notamment un cathéter veineux central ou une chambre implantable :

- Utilisez une technique aseptique (visant la propreté et l'absence de microbes). Suivez le mode d'emploi fourni avec le raccord et le DAVC et consultez votre médecin ou le personnel infirmier au besoin pour en assurer l'utilisation appropriée.
- L'injection dans un DAVC pourrait demander le recours à une seringue de plastique stérile de 10 mL pour l'aspiration de la solution reconstituée.
- S'il vous faut rincer le DAVC avant ou après l'injection de **NiaStase RT[®]**, utilisez une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

6. Mise au rebut

Étape M



Après l'injection, jetez de façon sécuritaire la seringue, l'ensemble de perfusion, l'adaptateur et la fiole réunis, ainsi que tout produit inutilisé et les autres déchets, conformément aux directives de votre médecin ou du personnel infirmier.

Évitez de jeter ce matériel avec les ordures ménagères.

Ne démontez pas le matériel avant de le jeter.

Évitez de réutiliser le matériel.