

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

ZONOVATE®

Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

turoctocog alfa

Poudre lyophilisée

250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/fiole

Injection intraveineuse

Facteur VIII de coagulation sanguine

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

Date d'approbation initiale :
8 décembre 2014

Date de révision :
21 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 233646

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

Posologie et administration (3)	11/2019
Entreposage, stabilité et élimination (11)	11/2019
Renseignements pour le patient sur le médicament	11/2019

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques	4
3.2 Dose recommandée et modification posologique	5
3.3 Administration	6
3.4 Reconstitution	7
3.5 Dose oubliée.....	8
4 SURDOSAGE	8
5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
6 DESCRIPTION	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) observés lors des essais cliniques.....	14
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1 Aperçu.....	15
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1 Mode d'action	15
10.2 Pharmacodynamique	15
10.3 Pharmacocinétique	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	17

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	20
14.1	Plan et données démographiques des études.....	20
14.2	Résultats des études.....	22
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	27
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ZONOVATE[®] ont été démontrées chez les patients pédiatriques de 1 an à moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Populations particulières/Enfants [7.1.3] et ESSAIS CLINIQUES [14.0]).

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

Patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement (5.0).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

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

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

- La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, du lieu et de l'intensité du saignement, et de l'état clinique du patient.
- La quantité de ZONOVATE® à administrer et la fréquence d'administration doivent être adaptées à l'efficacité clinique du traitement dans le cas en question.
- En présence d'un inhibiteur, la dose nécessaire de ZONOVATE® est extrêmement variable et peut seulement être déterminée en fonction de la réponse clinique.

3.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques

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

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

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

Prise en charge périopératoire

Un guide sur l'administration de ZONOVATE® pour la prise en charge périopératoire est fourni dans le tableau 1-2. On devrait envisager de maintenir l'activité plasmatique du facteur VIII à une valeur égale ou supérieure au taux plasmatique (en % de la normale ou en UI/dL) indiqué dans le tableau 1-2.

Tableau 1-2 : Posologie pour la prise en charge périopératoire

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

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

Prophylaxie régulière

Un guide sur l'administration de ZONOVATE® pour la prophylaxie régulière est fourni dans le tableau 1-3.

Tableau 1-3 : Posologie pour la prophylaxie régulière

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

Immunotolérance

Des doses élevées de concentrés de facteur VIII ont été administrées à des patients afin d'induire une immunotolérance au facteur VIII, ce qui a entraîné la disparition de l'activité des inhibiteurs. Il n'y a actuellement aucun consensus entre les médecins traitants en ce qui concerne le schéma thérapeutique optimal.

3.3 Administration

- La vitesse de perfusion recommandée pour ZONOVATE® est de 1-2 mL/min. La vitesse doit être déterminée en fonction du confort du patient.
- Ne pas mélanger ZONOVATE® avec un autre médicament ou une autre solution

intraveineuse.

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

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

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

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

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

Pour des instructions détaillées sur l'administration de ZONOVATE®, voir la section RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT de la présente monographie.

3.4 Reconstitution

Tableau 1-4 : Reconstitution

Teneur de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Concentration approximative après la reconstitution
250 UI/fiole	4 mL	62,5 UI/mL
500 UI/fiole	4 mL	125 UI/mL
1 000 UI/fiole	4 mL	250 UI/mL
1 500 UI/fiole	4 mL	375 UI/mL
2 000 UI/fiole	4 mL	500 UI/mL
3 000 UI/fiole	4 mL	750 UI/mL

- Il est recommandé d'administrer ZONOVATE® immédiatement après la reconstitution.
- Si la solution ZONOVATE® reconstituée ne peut pas être administrée immédiatement, elle doit être utilisée dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) ou dans les 2 prochaines heures lorsqu'elle est conservée entre 30 et 40 °C. Conserver le produit reconstitué dans la fiole, en laissant l'adaptateur et la seringue fixés à celle-ci.
- Ne pas congeler la solution ZONOVATE® reconstituée ni la conserver dans une seringue. Protéger la solution ZONOVATE® reconstituée de la lumière directe.
- Après la reconstitution, la solution paraît limpide ou légèrement opalescente (pas tout à fait claire). Ne pas utiliser une solution qui est trouble ou qui contient des dépôts.

3.5 Dose oubliée

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

4 SURDOSAGE

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

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1-5 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/fiole	<u>Poudre</u> Chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose <u>Solvant</u> Chlorure de sodium, eau pour injection

ZONOVATE® se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche, en fioles à usage unique. ZONOVATE® est offert en teneurs de 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/fiole.

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

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

Chaque emballage de ZONOVATE® contient :

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

Après la reconstitution, ZONOVATE® contient les ingrédients non médicinaux suivants :

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

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

6 DESCRIPTION

Le facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué, ou turoctocog alfa, est une protéine purifiée de 1 445 acides aminés et d'une masse moléculaire de 166 kDa environ (calculée en excluant les modifications post-traductionnelles). La molécule a été conçue pour être un polypeptide formé d'une chaîne lourde de 87 kDa et d'une chaîne légère de 79 kDa, unies par des interactions non covalentes. Dans le facteur VIII de type sauvage, la chaîne lourde contient diverses longueurs de domaine B, tandis que le turoctocog alfa contient un domaine B tronqué, constitué de 21 résidus d'acide aminé. Il a été démontré que six sites potentiels de sulfatation d'une tyrosine sont sulfatés dans la molécule de turoctocog alfa. Le site de sulfatation présent à la position Tyr1680 dans le facteur VIII endogène (de longueur complète), qui est important pour la liaison du facteur VIII au facteur de von Willebrand, est totalement sulfaté dans la molécule de turoctocog alfa.

ZONOVATE® est synthétisé par une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) modifiées génétiquement. En culture, cette lignée de cellules exprime le facteur VIII recombinant (rFVIII) dans le milieu de culture. Aucun additif d'origine humaine ou animale n'est utilisé dans les procédés de culture cellulaire et de purification employés dans la fabrication de ZONOVATE®. Le rFVIII est extrait du milieu de culture et purifié au moyen d'une série d'étapes de chromatographie. Le procédé de purification comprend une étape de chromatographie d'immunoaffinité, durant laquelle un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur VIII sert à isoler sélectivement le rFVIII. Le procédé comprend aussi une étape de chromatographie par perméation sur gel pour séparer le rFVIII des protéines à haut poids moléculaire. Le procédé de fabrication comprend une étape de traitement par détergent et une étape de filtration à travers des pores de 20 nanomètres destinée à retenir des virus. Le rFVIII synthétisé par les cellules CHO exerce les mêmes effets biologiques sur la coagulation que le facteur VIII humain naturel.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ZONOVATE[®] n'a aucun effet sur la capacité à conduire et à utiliser de la machinerie.

Fertilité

On ignore si ZONOVATE[®] peut influencer sur la fertilité.

Systeme immunitaire

Hypersensibilité

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

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

Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisants (appelés inhibiteurs) contre le facteur VIII est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines de classe IgG dirigées contre l'activité procoagulante du facteur VIII et sont quantifiés en unités Bethesda (UB) par millilitre de plasma à l'aide du dosage Bethesda modifié.

Le risque d'apparition d'inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII, le risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Il est rare que des inhibiteurs apparaissent après 100 jours d'exposition. La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépend du titre des inhibiteurs. En effet, un faible titre d'inhibiteurs passagers ou la présence d'inhibiteurs dont le titre demeure constamment faible sont associés à un risque moindre de réponse clinique insuffisante, comparativement à la présence d'inhibiteurs dont le titre est élevé.

On doit surveiller de près tous les patients recevant ZONOVATE[®] en ayant recours à une observation clinique appropriée et à des examens de laboratoire, afin de déceler l'apparition d'inhibiteurs (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

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

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut surveiller les patients afin de déceler l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur prévue ou si une hémorragie n'est pas enrayée par une dose adéquate, il faut rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII par un dosage. Chez les patients porteurs d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII pourrait ne pas être efficace et d'autres traitements doivent être envisagés. La prise en charge de ces patients doit être dirigée par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement des patients atteints d'hémophilie et porteurs d'inhibiteurs du facteur VIII.

Considérations périopératoires

ZONOVATE® est indiqué pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. Il est important de surveiller attentivement le traitement substitutif, surtout pour les opérations majeures ou les hémorragies qui menacent la vie. On dispose d'une expérience limitée chez les patients pédiatriques qui subissent une opération.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans)

Le facteur VIII présente une demi-vie plus courte et une récupération plus faible chez les enfants que chez les adultes. Étant donné que la clairance du facteur VIII (par kilogramme de poids corporel) est plus élevée dans la population pédiatrique, des doses plus élevées ou plus fréquentes basées sur le poids corporel pourraient être nécessaires (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique [10.3]).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur ZONOVATE® n'ont pas porté sur des patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondaient différemment des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Durant l'ensemble des études cliniques sur ZONOVATE® menées auprès de patients déjà traités (3 études cliniques et 4 études pharmacocinétiques), 35 effets indésirables ont été constatés chez 23 des 242 patients qui ont été exposés à ZONOVATE®. Sur ces 35 effets indésirables, 2 sont survenus chez 1 des 31 patients âgés de moins de 6 ans, aucun n'a été observé chez les 32 patients de 6 à 12 ans, 1 a été noté chez 1 des 24 patients âgés de 12 à moins de 18 ans, et 32 sont survenus chez 21 des 155 adultes (âgés d'au moins 18 ans). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient l'administration d'une dose incorrecte (1,7 %) et les réactions au point d'injection (1,2 %).

Au cours d'une étude clinique menée auprès de patients âgés de 0 à 6 ans jamais traités auparavant, 36 effets indésirables ont été constatés chez 32 des 59 patients qui ont été exposés à ZONOVATE®. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était l'inhibition du facteur VIII. Durant la phase principale de l'étude clinique, la formation d'inhibiteurs du FVIII a été observée chez 24 des 56 (42,9 %) patients; 15 (26,8 %) présentaient un titre élevé d'inhibiteurs et 9 (16,1 %) un titre faible.

Immunogénicité

On a surveillé les patients pour déceler l'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII et d'anticorps dirigés contre des protéines ovariennes de hamster chinois (CHO) et des protéines murines.

Inhibiteurs du FVIII : Des inhibiteurs du FVIII ne sont pas apparus durant plus de 130 000 jours d'exposition cumulative (soit 854,9 années-patients) chez les patients déjà traités sans antécédents de formation d'inhibiteurs dans les 3 études cliniques et les 4 études pharmacocinétiques. Un enfant de 22 mois a eu un dosage Bethesda positif (1,3 UB) pour des inhibiteurs du FVIII après 15 jours d'exposition, mais le résultat n'a pas été confirmé par un second échantillon pris après 5 jours d'exposition de plus. La récupération du facteur VIII *in vivo* était normale et aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée chez ce patient.

Dans le cadre de l'étude menée auprès de patients jamais traités auparavant, des inhibiteurs du FVIII sont apparus durant la phase principale terminée (2 000 jours d'exposition ou 39 années-patients) chez 24 des 56 (42,9 %) patients. Quinze patients (62,5 %) présentaient un titre élevé d'inhibiteurs, défini comme étant un titre maximal ≥ 5 UB. Le délai moyen avant la formation d'inhibiteurs était de 14,1 jours d'exposition. Des mutations génétiques à haut risque (p. ex. mutations non-sens, délétions, insertions, inversions) ont été détectées chez 91,7 % des 24 patients.

Anticorps anti-CHO : Aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée en ce qui a trait aux anticorps anti-CHO. Des anticorps anti-CHO ont été détectés chez 19 patients. Chez 2 d'entre eux, ces anticorps ont été détectés seulement après le traitement et, chez 6 patients, ils n'ont été détectés qu'avant le traitement. Chez les 11 autres sujets, les anticorps ont été détectés soit tout au long de l'étude (6 sujets), seulement temporairement (2 sujets) ou

encore au début et à la fin de l'étude, mais pas durant le traitement (3 sujets). On ne dispose d'aucune donnée sur les patients jamais traités auparavant.

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

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés à un médicament et pour en estimer la fréquence.

Tableau 1-6 : Résumé des effets indésirables du médicament (ayant un lien possible ou probable) survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les études cliniques chez des patients déjà traités*

	Nombre de patients	% de patients ayant présenté l'effet indésirable	Nombre d'épisodes de l'effet indésirable
Nombre de patients	242		
Troubles généraux et réactions au point d'administration Réactions au point d'injection**	3	1,2	3
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration Administration d'une dose incorrecte	4	1,7	4

* Calcul basé sur le nombre total de patients uniques ayant participé à l'ensemble des études cliniques (242).

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

Tableau 1-7 : Résumé des effets indésirables du médicament (ayant un lien possible ou probable) survenus à une fréquence ≥ 1 % dans une étude clinique chez des patients jamais traités auparavant

	Nombre de patients	% de patients ayant présenté l'effet indésirable	Nombre d'épisodes de l'effet indésirable
Nombre de patients	59		
Troubles du sang et du système lymphatique Inhibition du facteur VIII	28	47,5	30
Troubles gastro-intestinaux Vomissements	1	1,7	1

Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Pyrexie	2	3,4	3
Érythème au point d'insertion du cathéter	1	1,7	1
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration			
Réaction liée à la perfusion	1	1,7	1
Examens			
Résultat positif au test de détection des anticorps anti-facteur VIII	1	1,7	1
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs			
Hémarthrose	1	1,7	1
Saignement musculaire	1	1,7	1
Problèmes liés au produit			
Thrombose dans l'appareil	1	1,7	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	1	1,7	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Éruption cutanée	1	1,7	1
Éruption érythémateuse	1	1,7	1
Troubles vasculaires			
Bouffée vasomotrice	1	1,7	1
Thrombophlébite superficielle	1	1,7	1

8.3 Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) observés lors des essais cliniques

Troubles cardiaques : infarctus aigu du myocarde (0,4 %), tachycardie sinusale (0,4 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pyrexie (0,8 %), fatigue (0,4 %), sensation de chaleur (0,4 %), œdème périphérique (0,4 %)

Blessure, empoisonnement et complications de l'administration : contusion (0,4 %)

Examens : hausse des enzymes hépatiques (0,8 %), hausse de l'alanine aminotransférase (0,4 %), hausse de l'aspartate aminotransférase (0,4 %), hausse de la fréquence cardiaque (0,4 %)

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs : arthropathie (0,8 %), douleurs musculosquelettiques (0,4 %), raideur musculosquelettique (0,4 %), douleur dans les extrémités (0,4 %)

Troubles du système nerveux : sensation de brûlure (0,4 %), étourdissements (0,4 %), céphalée (0,4 %)

Troubles psychiatriques : insomnie (0,4 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : kératose lichénoïde (0,4 %), éruption cutanée (0,4 %), sensation de brûlure de la peau (0,4 %)

Troubles vasculaires : hyperémie (0,4 %), hypertension (0,4 %), lymphœdème (0,4 %)

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Dans l'ensemble des sources de données post-commercialisation, la distribution des effets indésirables du médicament, leur type et les tendances qui y sont liées sont comparables à ceux des effets indésirables observés lors des études cliniques. Depuis la commercialisation du produit, des cas de formation d'inhibiteurs ont été signalés chez des patients déjà traités et des patients jamais traités auparavant.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ZONOVATE® remplace temporairement le facteur VIII qui est nécessaire à une hémostasie efficace, mais qui est absent.

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

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

10.2 Pharmacodynamique

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique ouverte, multicentrique et multinationale à dose

unique, 23 patients atteints d'hémophilie A grave ont reçu ZONOVATE® à raison de 50 UI/kg par voie intraveineuse. Deux patients avaient moins de 18 ans (13 et 17 ans). Les paramètres pharmacocinétiques des 20 patients qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau 1-8.

Tableau 1-8 : Pharmacocinétique d'une dose unique de ZONOVATE® chez des adultes ou adolescents atteints d'hémophilie A grave (facteur VIII ≤ 1 %), selon le dosage chronométrique et le dosage chromogénique

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

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique; Cl = clairance; C_{max} = concentration maximale; É-T = écart-type; t_{1/2} = demi-vie terminale; TMS = temps moyen de séjour; V_{éq} = volume apparent de distribution à l'état d'équilibre.

* Les échantillons de 3 des 23 patients de l'étude n'ont pas fait l'objet d'un dosage chromogénique.

Dans le cadre d'une autre étude pharmacocinétique, 28 patients pédiatriques atteints d'hémophilie A grave (14 patients de moins de 6 ans et 14 patients de 6 à moins de 12 ans) ont reçu une dose unique de ZONOVATE® à raison de 50 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques de ZONOVATE® dans les deux groupes sont résumés dans le tableau 1-9.

Tableau 1-9 : Pharmacocinétique d'une dose unique de ZONOVATE® chez 28 enfants atteints d'hémophilie A grave (FVIII ≤ 1 %), selon le dosage chronométrique et le dosage chromogénique

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

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; Cl = clairance; C_{max} = concentration maximale; É-T = écart-type; t_{1/2} = demi-vie terminale; TMS = temps moyen de séjour; V_{éq} = volume apparent de distribution à l'état d'équilibre.

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

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

L'activité du FVIII peut être surveillée avec le dosage chromométrique en un temps ou le dosage chromogénique après l'administration de ZONOVATE®.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Avant la reconstitution

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

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

Les fioles de ZONOVATE® peuvent être conservées au réfrigérateur (2-8 °C) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Pendant sa durée de conservation, ZONOVATE® peut aussi être conservé à la température ambiante :

- jusqu'à 30 °C pendant une seule période ne dépassant pas 12 mois;
- ou
- jusqu'à 40 °C pendant une seule période ne dépassant pas 3 mois.

Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur une fois qu'il en est sorti. Écrire la date à laquelle le produit a été retiré du réfrigérateur dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte.

Ne pas utiliser ZONOVATE® après la fin de la période de conservation à la température ambiante précisée (jusqu'à 30 °C ou 40 °C) ou après la date de péremption indiquée sur la boîte, selon la première éventualité.

Après la reconstitution

Le produit en cours d'utilisation a une durée de stabilité chimique et physique de 24 heures lorsqu'il est réfrigéré à une température entre 2 °C et 8 °C, de 4 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante (jusqu'à 30 °C), et de 2 heures lorsqu'il est conservé à une température entre 30 et 40 °C.

D'un point de vue microbiologique, ZONOVATE® devrait être administré immédiatement après la reconstitution. Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit reconstitué sont la responsabilité de l'utilisateur. En général, elles ne devraient pas être plus longues que celles indiquées ci-dessus, à moins que le produit ait été reconstitué dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

La solution reconstituée doit être conservée dans la fiole, en laissant l'adaptateur et la seringue fixés à celle-ci.

Jetez tout produit reconstitué inutilisé.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Après l'injection, jeter de façon sécuritaire la seringue et l'ensemble de perfusion, ainsi que la fiole et l'adaptateur réunis. Tout produit médicinal non utilisé et les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

Nom chimique : turoctocog alfa

Formule moléculaire et masse moléculaire : Glycoprotéine, 166 kDa (calcul excluant les modifications post-traductionnelles)

Formule développée :

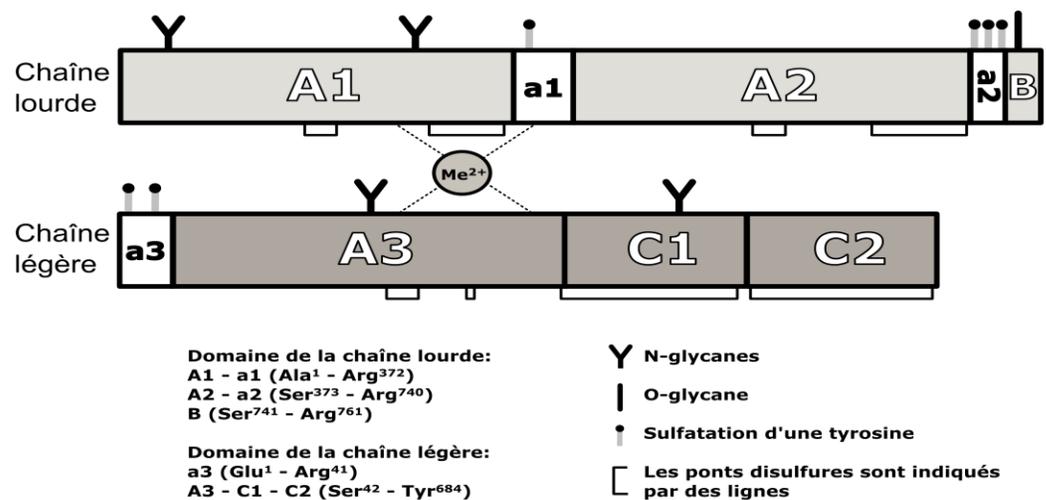


Figure 1 : Structure du facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué montrant les domaines du FVIII (A1, a1, A2, a2, B, a3, A3, C1, C2) et les modifications post-traductionnelles

Propriétés physicochimiques

Le facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué, ou turoctocog alfa, est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Les modifications post-traductionnelles délibérées de la molécule comprennent des ponts disulfures, la sulfatation des tyrosines et des glycosylations (voir figure 1). Six sites de sulfatation d'une tyrosine sont présents dans la molécule. Les sites de glycosylation présentent une liaison N ou une liaison O et ils peuvent être entièrement ou partiellement occupés. Deux sites de glycosylation à liaison N sont présents dans la chaîne légère et deux sites de glycosylation à liaison N sont présents dans la chaîne lourde, et la majorité des structures biantennées sont sialylées. Deux sites de glycosylation à liaison O sont présents dans la chaîne légère, et un site de glycosylation à liaison O est présent dans le domaine B. Comme les deux sites de glycosylation à liaison O de la chaîne légère ne sont pas occupés dans la majorité des cas, ils ne sont pas illustrés dans la figure 1.

Caractéristiques du produit

ZONOVATE® est un concentré de facteur VIII de troisième génération; il est intrinsèquement exempt du risque de transmission d'agents pathogènes humains par le sang, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite et le parvovirus, parce qu'il n'est pas dérivé de sang humain et qu'il est produit dans une lignée de cellules bien caractérisées en l'absence de substances d'origine humaine ou animale. Son processus de fabrication comprend une étape de chromatographie par exclusion de taille pour séparer le rFVIII des protéines à haut poids moléculaire, ce qui donne un produit actif d'une grande pureté. Pour rehausser le profil d'innocuité virale du produit et rassurer davantage les personnes touchées par l'hémophilie A, le procédé de fabrication comprend une étape de traitement par détergent et une étape de filtration à travers des pores de 20 nanomètres destinée à retenir des virus. Le turoctocog alfa purifié est contenu dans une solution limpide et incolore. Comme le turoctocog alfa est un mélange de diverses glycoformes, il ne possède pas un pI distinct. À un pH de 4,5 ou moins, une précipitation est observée. À un pH de 5,7 ou plus, une pleine solubilité est observée. Néanmoins, à un pH supérieur à 7,5, une dégradation se produit.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et données démographiques des études

Tableau 2-1 : Plan et données démographiques des études menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)*	Sexe
Étude 3543 Étude pivot	Étude multicentrique, ouverte et non contrôlée sur la prévention et le traitement des saignements chez les patients déjà traités <u>Sous-étude</u> Prévention et traitement des saignements durant des interventions chirurgicales	<u>Prévention</u> 20-50 UI/kg 3 fois par semaine ou 20-40 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée du FVIII : > 0,5 UI/mL <u>Intervention chirurgicale</u> À la discrétion de l'investigateur. Activité minimale visée du FVIII : > 0,5 UI/mL. Doses déterminées en fonction des pratiques habituelles du centre de traitement	24 adolescents et 126 adultes <u>Intervention chirurgicale</u> 9 adolescents ou adultes	Moyenne = 28 ans Intervalle = 12 à 60 ans	Masculin
Étude 3545 Étude pédiatrique	Étude multicentrique, ouverte et non contrôlée menée chez des patients déjà traités	<u>Prévention</u> 25-60 UI/kg 3 fois par semaine ou 25-50 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée du FVIII : > 0,5 UI/mL	63 enfants (de moins de 12 ans)	Moyenne = 6 ans Intervalle = 1 à 11 ans	Masculin
Étude 3568 Prolongation des études 3543 et 3545	Innocuité et efficacité du produit pour le traitement au besoin et la prévention des saignements <u>Sous-étude</u> Prévention et traitement des saignements durant des interventions chirurgicales	<u>Prévention</u> 20-60 UI/kg 3 fois par semaine ou 20-50 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement préventif moins fréquent</u> 40-60 UI/kg tous les 3 jours ou 2 fois par semaine <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée du FVIII : > 0,5 UI/mL	55 enfants, 23 adolescents et 135 adultes <u>Intervention chirurgicale</u> 14 adolescents ou adultes et 3 enfants	Moyenne = 23 ans Intervalle = 1 à 60 ans	Masculin

		<u>Intervention chirurgicale</u> À la discrétion de l'investigateur. Activité minimale visée du FVIII : > 0,5 UI/mL. Doses déterminées en fonction des pratiques habituelles du centre de traitement			
Étude 3809 Patients jamais traités auparavant	Étude multicentrique, ouverte et non randomisée menée chez des patients jamais traités auparavant	<u>Prévention</u> Dose de départ de 15-50 UI/kg une fois par semaine avec une augmentation graduelle à : 20-60 UI/kg 3 fois par semaine ou 20-50 UI/kg tous les 2 jours <u>Traitement des saignements aigus</u> À la discrétion de l'investigateur. Récupération visée du FVIII : > 0,5 UI/mL	59 enfants**	Moyenne = 10 mois Intervalle = 0 à 42 mois	Masculin

* Au début de l'étude.

** Sur 59 patients, 56 ont terminé la phase principale de l'étude.

Quatre études multicentriques, ouvertes et non contrôlées ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de ZONOVATE® dans la prévention et le traitement des saignements, ainsi que lors d'interventions chirurgicales, chez les patients atteints d'hémophilie A grave (activité du facteur VIII \leq 1 %). Une évaluation globale de l'efficacité a été effectuée par le patient (dans le cas d'un traitement à domicile) ou par l'investigateur du centre d'étude (dans le cas d'un traitement sous surveillance médicale) à l'aide d'une échelle en quatre points (excellente, bonne, modérée ou nulle). Le traitement d'un saignement était considéré comme une réussite si la réponse hémostatique était jugée excellente ou bonne. Le traitement était considéré comme un échec si la réponse hémostatique était jugée modérée, nulle ou manquante.

Trois de ces études ont été menées chez des patients déjà traités sans antécédents de formation d'inhibiteurs du FVIII. Il s'agissait d'une étude pivot menée chez 150 adultes et adolescents (étude 3543), une étude menée chez 63 enfants (étude 3545) et une étude de prolongation sur l'innocuité menée chez 213 patients (étude 3568). Les patients ont reçu une prophylaxie régulière 3 fois par semaine ou tous les 2 jours (traitement préventif standard). Au cours de la dernière année de l'étude 3568, les patients pouvaient suivre un schéma préventif moins fréquent (administré tous les 3 jours ou 2 fois par semaine) selon leur réponse clinique et leur phénotype hémorragique. La posologie utilisée pour le traitement des saignements intercurrents, pour le traitement au besoin et durant des interventions chirurgicales, était laissée à la discrétion de l'investigateur. Deux des études comprenaient un volet chirurgical portant sur les patients qui, au cours de l'étude, devaient subir une intervention chirurgicale majeure ou mineure nécessitant au moins 7 jours de traitement quotidien par le facteur VIII, y compris le jour de l'intervention.

Ces 3 études ont réuni 238 patients exposés à ZONOVATE® : 24 adolescents de 12 à 18 ans et 151 adultes de 18 à 60 ans traités pendant \geq 150 jours d'exposition, et 63 enfants (31 enfants de 1 à < 6 ans et 32 enfants de 6 à < 12 ans) traités pendant \geq 50 jours d'exposition. Sur les

238 patients déjà traités, 188 ont participé à l'étude de prolongation sur l'innocuité (étude 3568). Parmi les 238 patients, 231 ont reçu un traitement préventif standard et 27 ont reçu un traitement préventif moins fréquent à un moment donné au cours des études. Dans le cadre des études 3543 et 3568, 25 patients (3 enfants, 2 adolescents et 20 adultes) ont subi une opération.

La quatrième étude (étude 3809) évalue la fréquence des cas de formation d'inhibiteurs du FVIII ($\geq 0,6$ UB) chez 59 patients de moins de 6 ans jamais traités auparavant, après 50 jours d'exposition. Les résultats de la phase principale terminée sont présentés ci-dessous. La phase de prolongation en cours consiste à exposer les patients au produit pendant au moins 100 jours. Les patients ont graduellement été exposés à ZONOVATE®; la dose de départ était de 15-50 UI/kg de PC une fois par semaine, puis elle a été augmentée à 20-50 UI/kg de PC tous les 2 jours ou à 20-60 UI/kg de PC 3 fois par semaine. L'évaluation de l'efficacité hémostatique (critère d'évaluation secondaire) a été effectuée de la même façon que chez les patients déjà traités.

14.2 Résultats des études

L'efficacité clinique globale en ce qui concerne la prophylaxie et le traitement des saignements par ZONOVATE® a été établie chez les enfants et les adultes.

Au cours des 3 études menées chez les patients déjà traités (études 3543, 3545 et 3568), la majorité des saignements ont été arrêtés au moyen de 1-2 perfusions de ZONOVATE® dans le cadre d'un traitement préventif standard, soit 90,5 % des saignements chez les adultes et adolescents et 86,9 % des saignements chez les enfants.

Patients jamais traités auparavant

Dans l'étude menée chez les patients jamais traités auparavant (étude 3809), 360 saignements ont été signalés chez 54 des 59 patients, dont 266 saignements rapportés pendant un schéma préventif et 94 saignements chez les patients traités pour des saignements en attendant de commencer le traitement préventif. La majorité des 360 saignements étaient d'une intensité légère ou modérée et ils étaient surtout d'origine sous-cutanée. La plupart (79,4 %) des saignements ont été causés par un trauma et étaient souvent (94,2 %) considérés comme légers ou modérés. Treize des 20 saignements graves signalés touchaient des patients traités pour des saignements en attendant de commencer le traitement préventif.

Durant la phase principale, 24 patients (42,9 %) ont développé des inhibiteurs du FVIII après avoir été exposés à ZONOVATE® (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Aperçu des effets indésirables). L'induction d'une immunotolérance a été entamée chez 20 de ces patients, et elle a été achevée chez 10 patients à la fin de la phase principale.

Chez les patients ne présentant aucun inhibiteur et exposés graduellement à un traitement préventif, 80,1 % des saignements ont été arrêtés au moyen de 1-2 perfusions de ZONOVATE®. Le taux de réussite du traitement des saignements dans le cadre d'un schéma préventif était de 86,4 % (voir le tableau 2-3).

Prophylaxie régulière

Au total, 231 patients déjà traités ont reçu ZONOVATE® pour la prophylaxie régulière dans les 3 études cliniques. Pour les schémas posologiques prophylactiques, voir le tableau 2-1. La majorité des patients (> 80 %) ont reçu le traitement administré 3 fois par semaine.

Tableau 2-2 : Taux de saignements annualisé (TSA) et dose utilisée pour le traitement préventif standard selon le patient

	Enfants plus jeunes (0 à < 6 ans)	Enfants plus âgés (6 à < 12 ans)	Adolescents (12 à < 18 ans)	Adultes (≥ 18 ans)	Total
Nombre de patients	31	32	24	144	231
Étude 3543 (adultes et adolescents)					
Nombre de patients	-	-	24	126	150
TSA moyen*	-	-	5,5	6,7	6,5
TSA médian (IIQ)	-	-	4,0 (6,2)	3,7 (9,0)	3,9 (8,7)
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	-	-	23,3 (6,4)	24,6 (6,6)	24,4 (6,6)
Min. ; max.	-	-	18,3 ; 53,6	12,8 ; 97,4	12,8 ; 97,4
Étude 3545 (enfants)					
Nombre de patients	31	32	-	-	63
TSA moyen*	4,8	5,9	-	-	5,4
TSA médian (IIQ)	3,0 (6,3)	3,7 (8,9)	-	-	3,1 (8,7)
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	37,8 (8,8)	35,8 (8,9)	-	-	36,8 (8,9)
Min. ; max.	3,4 ; 73,9	3,2 ; 59,7	-	-	3,2 ; 73,9
Étude 3568 (prolongation)					
Nombre de patients ⁺	27	28	23	128	206
TSA moyen*	1,9	2,9	1,9	2,6	2,5
TSA médian (IIQ)	1,1 (2,8)	1,6 (3,8)	1,6 (2,3)	1,4 (3,0)	1,4 (2,9)
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	41,8 (7,9)	38,2 (9,3)	28,7 (9,1)	28,9 (8,2)	32,2 (9,9)
Min. ; max.	3,9 ; 196,3	3,9 ; 62,5	17,4 ; 73,9	12,0 ; 69,9	3,9 ; 196,3

PC : poids corporel, É-T : écart-type. IIQ : intervalle interquartile.

* Moyenne des saignements/patient/année estimée avec un modèle de Poisson pour tenir compte de la surdispersion.

⁺ Parmi les 213 patients traités pendant l'étude, 206 ont reçu un schéma préventif standard.

Maîtrise des épisodes hémorragiques intercurrents

Parmi tous les patients déjà traités, 499 saignements ont été rapportés chez les adolescents et les adultes (étude 3543) et 126 saignements chez les enfants (étude 3545). De plus, 1 748 saignements ont été signalés durant la prolongation (étude 3568 réunissant tous les groupes d'âge); ils sont survenus au cours du traitement préventif standard. Les saignements causés par un trauma étaient plus fréquents chez les enfants, tandis que les saignements spontanés étaient plus fréquents chez les adolescents et les adultes. La grande majorité des saignements étaient d'une intensité légère ou modérée, et les articulations étaient le lieu d'atteinte le plus fréquent.

Chez les adultes et les adolescents (étude 3543), les saignements ont été considérés comme légers ou modérés dans 90 % des cas et graves dans 9 % des cas, et l'intensité n'a pas été consignée dans 1 % des cas. La majeure partie des saignements (66,5 %) étaient spontanés; 24,8 % étaient causés par un trauma et 8,6 % avaient une autre cause ou l'information était absente. Les saignements articulaires (75 % des saignements) étaient les plus fréquents.

Chez les enfants (étude 3545), les saignements ont été considérés comme légers ou modérés dans 91 % des cas et graves dans 6 % des cas, et l'intensité n'a pas été consignée dans 3 % des cas. La majeure partie des saignements (67 %) étaient causés par un trauma, 32 % étaient spontanés et la cause de 1 % des saignements n'a pas été consignée. La proportion des saignements causés par un trauma était de 83 % chez les jeunes enfants et de 55 % chez les enfants plus âgés. Les saignements atteignaient le plus souvent les articulations (47 % des saignements).

Dans l'étude de prolongation (étude 3568), les saignements ont été considérés comme légers ou modérés dans 87 % des cas et graves dans 13 % des cas. La majorité des saignements (55 %) étaient spontanés et 45 % étaient causés par un trauma. Cependant, chez les enfants plus âgés, 27 % des saignements étaient spontanés et 74 % étaient causés par un trauma. Les saignements atteignaient le plus souvent les articulations (75 % des saignements).

Tableau 2-3 : Dose pour le traitement des saignements et efficacité hémostatique selon le groupe d'âge et l'étude

	Enfants plus jeunes (0 à < 6 ans)	Enfants plus âgés (6 à < 12 ans)	Adolescents (12 à < 18 ans)	Adultes (≥ 18 ans)	Total
Nombre de patients	88	32	24	144	288
Étude 3543 (adultes et adolescents)					
Nombre de patients	-	-	24	126	150
Nombre de saignements	-	-	67	432	499
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	-	-	24,7 (8,7)	31,4 (10,9)	30,4 (10,8)
Min. ; max.	-	-	12,4 ; 48,4	9,8 ; 61,1	9,8 ; 61,1
Taux de réussite* (%)	-	-	71,6 %	82,2 %	80,8 %
Étude 3545 (enfants)					
Nombre de patients	31	32	-	-	63
Nombre de saignements	53	73	-	-	126
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	45,5 (23,7)	37,6 (10,2)	-	-	40,4 (16,6)
Min. ; max.	25,9 ; 193,8	25,5 ; 63,6	-	-	25,5 ; 193,8
Taux de réussite* (%)	96,2 %	89,0 %	-	-	92,1 %
Étude 3568 (prolongation)					
Nombre de patients	27	28	23	128	206
Nombre de saignements	204	313	188	1 043	1 748
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	43,7 (9,9)	40,8 (10,6)	30,5 (10,4)	35,9 (13,3)	37,1 (12,7)
Min. ; max.	21,4 ; 82,7	24,0 ; 71,4	16,3 ; 76,8	6,4 ; 104,0	6,4 ; 104,0
Taux de réussite* (%)	91,2 %	88,2 %	88,8 %	90,0 %	89,7 %
Étude 3809 (patients jamais traités auparavant)					
Nombre de patients	57	-	-	-	57
Nombre de saignements	266	-	-	-	266
<u>Dose (UI/kg de PC)</u>					
Moyenne (É-T)	42,3 (14,8)	-	-	-	42,3 (14,8)
Min. ; max.	15,0 ; 106,5	-	-	-	15,0 ; 106,5
Taux de réussite* (%)	86,4 %	-	-	-	86,4 %

PC : poids corporel, É-T : écart-type.

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

Tableau 2-4 : Taux de réussite (réponse hémostatique) selon le lieu du saignement, le groupe d'âge et l'étude

Lieu du saignement	Enfants plus jeunes (0 à < 6 ans)	Enfants plus âgés (6 à < 12 ans)	Adolescents (12 à < 18 ans)	Adultes (≥ 18 ans)	Total
	Saignements (taux de réussite) ^a				
Étude 3543 (adultes et adolescents)					
Articulaire	-	-	52 (71,2 %)	337 (81,6 %)	389 (80,2 %)
Sous-cutané	-	-	6 (66,7 %)	7 (71,4 %)	13 (69,2 %)
Musculaire	-	-	6 (66,7 %)	20 (95,0 %)	26 (88,5 %)
Gastro-intestinal	-	-	0 (-)	3 (66,7 %)	3 (66,7 %)
Autre ^b	-	-	3 (100 %)	43 (81,4 %)	46 (82,6 %)
Manquant ^c	-	-	0 (-)	22 (86,4 %)	22 (86,4 %)
Étude 3545 (enfants)					
Articulaire	24 (95,8 %)	35 (97,1 %)	-	-	59 (96,6 %)
Sous-cutané	7 (100,0 %)	8 (100,0 %)	-	-	15 (100,0 %)
Musculaire	6 (100,0 %)	7 (100,0 %)	-	-	13 (100,0 %)
Muqueux	6 (83,3 %)	1 (100,0 %)	-	-	7 (85,7 %)
Autre ^b	10 (100,0 %)	20 (75,0 %)	-	-	30 (83,3 %)
Manquant ^c	-	2 (-)	-	-	2 (-)
Étude 3568 (prolongation)^d					
Articulaire	89 (87,6 %)	217 (88,0 %)	146 (91,8 %)	855 (91,0 %)	1 307 (90,4 %)
Sous-cutané	29 (96,6 %)	19 (94,7 %)	3 (66,7 %)	29 (82,8 %)	80 (90,0 %)
Musculaire	22 (90,9 %)	36 (86,1 %)	14 (64,3 %)	70 (87,1 %)	142 (85,2 %)
Gastro-intestinal	1 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0 (-)	2 (50,0 %)	4 (50,0 %)
Muqueux	30 (93,3 %)	8 (100,0 %)	1 (100,0 %)	22 (81,8 %)	61 (90,2 %)
SNC	0 (-)	0 (-)	1 (100,0 %)	0 (-)	1 (100,0 %)
Autre ^b	33 (97,0 %)	31 (83,3 %)	23 (87,0 %)	63 (88,9 %)	149 (89,3 %)
Manquant ^c	0 (-)	2 (100,0 %)	0 (-)	2 (50,0 %)	4 (75,0 %)
Étude 3809 (patients jamais traités auparavant)^e					
Articulaire	37 (86,5 %)	-	-	-	37 (86,5 %)
Sous-cutané	201 (88,1 %)	-	-	-	201 (88,1 %)
Musculaire	32 (81,3 %)	-	-	-	32 (81,3 %)
Muqueux	23 (82,6 %)	-	-	-	23 (82,6 %)
SNC	5 (80,0 %)	-	-	-	5 (80,0 %)
Autre ^b	62 (95,2 %)	-	-	-	62 (95,2 %)

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

^b Autre : ces saignements pouvaient toucher un pied, une main, un orteil, un doigt, la gencive ou le nez, être une coupure ou une légère blessure à la tête, ou un saignement lié à une intervention dentaire.

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

^d Saignements pendant le traitement préventif.

^e Données regroupées sur les saignements pendant le traitement préventif et au besoin.

Prise en charge périopératoire

Deux des premières études comprenaient un volet chirurgical portant sur les patients qui, au cours de l'étude, devaient subir une intervention chirurgicale majeure ou mineure nécessitant au moins 7 jours de traitement quotidien par le facteur VIII, y compris le jour de l'intervention. En tout, 30 opérations ont été effectuées chez 25 patients. La majorité des patients opérés étaient des adultes. Une hémostase a été obtenue dans 100 % des interventions chirurgicales, pendant et après l'intervention.

Tableau 2-5 : Réponse hémostatique en fonction de l'intervention chirurgicale durant l'étude pivot et sa prolongation

Description de l'intervention chirurgicale	Type	Nombre d'interventions chirurgicales	Réponse hémostatique ^a	Âge des patients en ans (intervalle) ^b
Étude 3543 (adultes et adolescents)				
Opération orthopédique	Majeure	6	Excellente (5)/ Bonne (1)	19-36
	Mineure	1	Bonne	
Opération non orthopédique	-	-	-	-
Opération dentaire	Mineure	1	Excellente	23
Circoncision	Mineure	1	Excellente	14
Étude 3568 (prolongation)				
Opération orthopédique	Majeure	13	Excellente (7)/ Bonne (6)	24-58
Opération non orthopédique	Majeure	5	Excellente (3)/ Bonne (2)	10-50
Opération dentaire	Mineure	1	Excellente	18
Circoncision	Mineure	1	Excellente	8
Insertion d'un Port-a-Cath	Mineure	1	Excellente	8

^a Réponse hémostatique durant l'intervention chirurgicale

^b Âge au moment de l'intervention chirurgicale

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction

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

Le tableau 2-6 donne un aperçu des études de toxicité non cliniques qui ont été réalisées.

Tableau 2-6 : Aperçu des études de toxicité

Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Principaux résultats
Étude sur la toxicocinétique de l'administration i.v. d'une dose unique croissante chez le macaque de Buffon mâle	Macaque de Buffon	Dose unique de 50, 250, 500, 1 250, 2 500 ou 5 000 UI/kg par voie i.v. (chaque animal a reçu 2 doses différentes)	Toutes les doses ont été bien tolérées.
Toxicité de doses répétées			
Étude sur la toxicité de l'administration i.v. pendant 14 jours chez le rat	Rat	Doses quotidiennes de 0, 50, 250 ou 1 250 UI/kg par voie i.v.	Les doses répétées ont été bien tolérées, aucun signe de toxicité locale ou générale n'ayant été observé. Des anticorps sont apparus chez la majorité des animaux après le traitement, quelle que soit la dose.
Étude sur la toxicité de l'administration i.v. pendant 14 jours suivis d'une période de récupération de 6 jours	Macaque de Buffon	Doses quotidiennes de 0, 50, 1 000 ou 5 000 UI/kg par voie i.v.	Étant donné que le turoctocog alfa est une substance d'une espèce étrangère, des anticorps neutralisants se sont formés chez la majorité des animaux traités, ce qui a donné lieu à une hémorragie plus abondante.
Génotoxicité	Non étudiée	S. O.	S. O.
Cancérogénicité	Non étudiée	S. O.	S. O.
Toxicité pour la reproduction et le développement	Non étudiée	S. O.	S. O.
Toxicité juvénile	Non étudiée	S. O.	S. O.
Tolérance locale			
Étude sur la tolérance locale 4 jours après une injection périverneuse, intraveineuse ou intra-artérielle chez le lapin	Lapin	20 UI/kg par voie i.v., i.a. ou périverneuse	Aucun effet toxique local n'a été observé.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

ZONOVATE®

Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ZONOVATE® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur ZONOVATE®.

Pourquoi ZONOVATE® est-il utilisé?

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

Comment ZONOVATE® agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de ZONOVATE®?

Ingrédient médicamenteux : l'ingrédient médicamenteux est un facteur VIII de coagulation humaine produit par la technologie d'ADN recombinant. Le facteur VIII est une protéine qui se trouve naturellement dans le sang pour l'aider à coaguler.

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80 et saccharose.

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

ZONOVATE® est offert sous les formes posologiques suivantes :

ZONOVATE® se présente dans des fioles à usage unique qui contiennent nominalement 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 unités internationales (UI) par fiole, fournies avec une seringue préremplie contenant 4 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solvant). Après la reconstitution avec le solvant fourni, la solution injectable préparée contient la concentration suivante :

Teneur de la fiole	Concentration approximative de ZONOVATE® après la reconstitution
250 UI	62,5 UI/mL
500 UI	125 UI/mL
1 000 UI	250 UI/mL
1 500 UI	375 UI/mL
2 000 UI	500 UI/mL
3 000 UI	750 UI/mL

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

N'utilisez pas ZONOVATE® si :

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

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZONOVATE®, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment dans les cas suivants :

- Vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des remèdes à base de plantes médicinales;
- Vous êtes enceinte, vous allaitez, vous pensez que vous pourriez être enceinte ou vous planifiez une grossesse.

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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

ZONOVATE® peut causer des effets secondaires graves, comme des réactions allergiques. Vous devez pouvoir les reconnaître pendant que vous prenez ZONOVATE® (voir le tableau Effets secondaires graves).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec ZONOVATE® :

Il n'y a pas d'interactions connues entre ZONOVATE® et d'autres produits médicinaux.

Comment prendre ZONOVATE® :

Le traitement par ZONOVATE® sera instauré par un médecin qui a de l'expérience dans les soins aux patients atteints d'hémophilie A. Utilisez toujours ce médicament exactement comme

votre médecin vous l'a expliqué. En cas d'incertitude, consultez votre médecin.

ZONOVATE® doit être injecté dans une veine (par voie intraveineuse). Lisez les instructions sur la préparation et l'administration de ZONOVATE® à la fin de ce feuillet.

Votre médecin calculera votre dose pour vous. Elle dépendra de votre poids et de la raison pour laquelle le médicament est utilisé.

Dose habituelle :

Prévention des saignements

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

Traitement d'un saignement

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

Emploi chez les enfants et les adolescents

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de ZONOVATE®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, votre centre de traitement de l'hémophilie ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

Arrêt du traitement :

Si vous cessez de prendre ZONOVATE®, il se peut que vous n'ayez plus de protection contre un saignement ou qu'un saignement en cours ne s'arrête pas. Ne cessez pas de prendre ZONOVATE® sans en avoir parlé à votre médecin.

Quels sont les effets secondaires possibles de ZONOVATE®?

La liste des effets secondaires possibles de ZONOVATE® présentée plus bas n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

- difficulté à respirer, essoufflement ou respiration sifflante

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

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

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

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

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

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

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

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents

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

Effets secondaires chez les patients qui n'ont jamais été traités par un produit contenant le facteur VIII

- formation d'anticorps neutralisants contre le facteur VIII
- rougissement de la peau
- inflammation d'une veine
- saignement dans les articulations
- saignement dans les tissus musculaires
- toux
- rougeur autour du point d'insertion d'un cathéter
- vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Manque d'effet : le saignement ne cesse pas après la prise de ZONOVATE®		✓	
TRÈS RARE			
Réactions allergiques graves et soudaines : difficulté à respirer ou à avaler, oppression dans la poitrine, enflure des lèvres et de la langue, éruption cutanée, urticaire, étourdissements, peau pâle et froide, battements cardiaques rapides, visage ou mains rouges ou enflés		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

<p>Signalement des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En consultant la page Web sur la <u>déclaration des effets indésirables</u> (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou • En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>
--

Entreposage :

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

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

La poudre dans la fiole est blanche ou jaune pâle. N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.

Avant la reconstitution

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

Les fioles de ZONOVATE® peuvent être conservées au réfrigérateur (2-8 °C) jusqu'à la date de péremption. Pendant sa durée de conservation, le produit peut aussi être conservé à la température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une seule période ne dépassant pas 12 mois **ou** jusqu'à 40 °C pendant une seule période ne dépassant pas 3 mois.

Si vous conservez ZONOVATE® à la température ambiante :

- Écrivez sur la boîte la date à laquelle le produit a été sorti du réfrigérateur.
- N'utilisez pas le produit plus de 12 mois s'il a été conservé à une température allant jusqu'à 30 °C **ou** plus de 3 mois s'il a été conservé à une température allant jusqu'à 40 °C, **ni** après la date de péremption indiquée sur la boîte, selon la première éventualité.
- Ne remettez pas le produit au réfrigérateur.

Après la reconstitution

ZONOVATE® devrait être administré immédiatement après la reconstitution. Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution ZONOVATE® reconstituée, elle doit être utilisée dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) ou dans les 2 prochaines heures lorsqu'elle est conservée entre 30 et 40 °C. Conservez le produit reconstitué dans la fiole, en laissant l'adaptateur et la seringue fixés à celle-ci.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, le médicament pourrait devenir contaminé et causer une infection. Ne conservez pas la solution sans avoir consulté votre médecin.

La solution reconstituée sera limpide ou légèrement opalescente. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou si elle contient des particules visibles.

Pour en savoir davantage au sujet de ZONOVATE® :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](http://www.santecanada.ca), le site Web du fabricant (<http://www.novonordisk.ca>), ou en téléphonant au 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.

ZONOVATE® est une marque déposée de Novo Nordisk Health Care AG, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

MixPro® est une marque déposée de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2019

Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 18 novembre 2019

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE ZONOVATE®

LISEZ CES INSTRUCTIONS ATTENTIVEMENT AVANT D'UTILISER ZONOVATE®.

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

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

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

Lavez-vous toujours les mains et assurez-vous que tout est propre autour de vous.

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

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

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

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

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

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

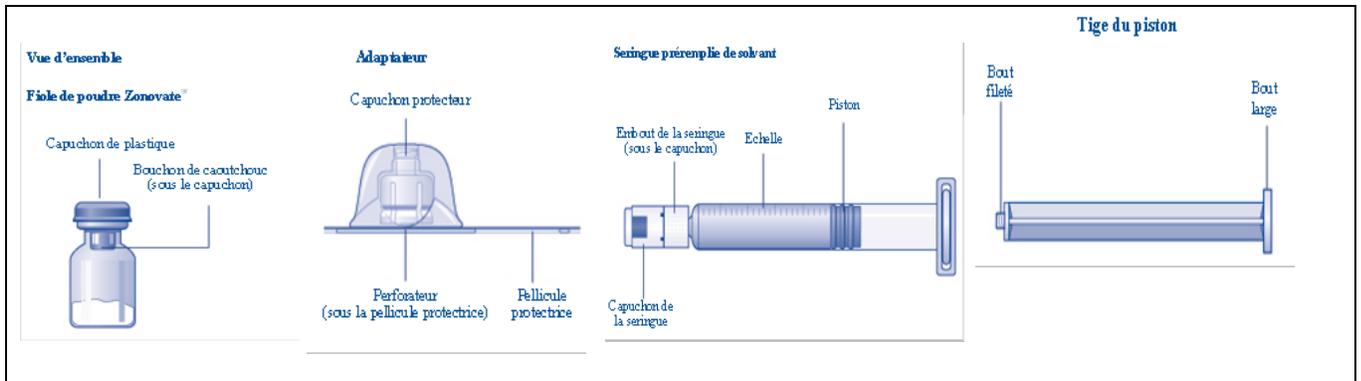
Le matériel est conçu pour être utilisé une seule fois.

Contenu

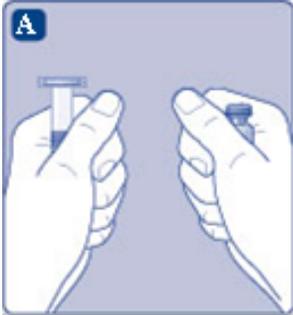
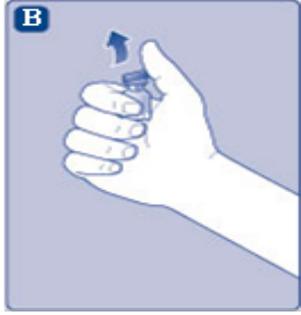
L'emballage contient :

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

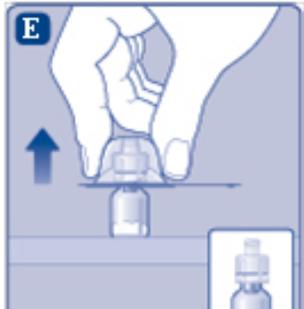
La seringue préremplie de solvant et l'adaptateur de fiole stérile constituent un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro®.



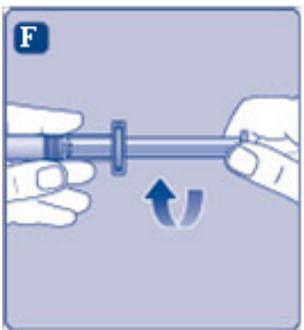
1. Préparation de la fiole et de la seringue

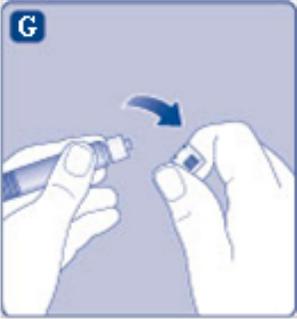
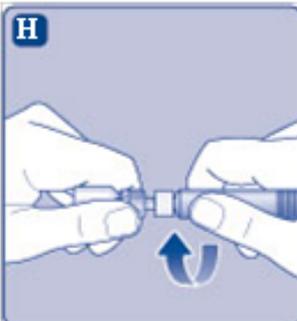
<p>Étape A</p>		<p>Sortez le nombre d'emballages de ZONOVATE® dont vous avez besoin.</p> <p>Vérifiez la date de péremption.</p> <p>Vérifiez le nom, la teneur et la couleur de l'emballage pour vous assurer qu'il contient le bon produit.</p> <p>Lavez-vous les mains et essuyez-les bien avec une serviette propre ou laissez-les sécher à l'air.</p> <p>Sortez la fiole, l'adaptateur de fiole et la seringue préremplie de la boîte. Laissez la tige du piston dans la boîte, sans y toucher.</p> <p>Réchauffez la fiole et la seringue préremplie jusqu'à la température ambiante en les tenant dans vos mains jusqu'à ce qu'elles soient aussi chaudes que vos mains.</p> <p>Ne les réchauffez pas d'une autre manière.</p>
<p>Étape B</p>		<p>Enlevez le capuchon en plastique de la fiole. Si ce capuchon est absent ou mal fixé, n'utilisez pas la fiole.</p> <p>Pour vous assurer que le bouchon de caoutchouc est le plus stérile possible, essuyez-le avec un tampon d'alcool stérile et laissez-le sécher à l'air pendant quelques secondes avant l'utilisation.</p> <p>Ne touchez pas au bouchon de caoutchouc avec vos doigts, car un tel contact pourrait le contaminer.</p>

2. Fixation de l'adaptateur de fiole

Étape C		<p>Enlevez la pellicule protectrice de l'adaptateur de fiole.</p> <p>Si la pellicule est déchirée ou n'est pas parfaitement scellée, n'utilisez pas l'adaptateur.</p> <p>Ne sortez pas l'adaptateur de fiole de son capuchon protecteur avec vos doigts. Si vous touchez au perforateur de l'adaptateur, vous risquez de le contaminer.</p>
Étape D		<p>Placez la fiole sur une surface solide et plate.</p> <p>Retournez le capuchon protecteur et fixez l'adaptateur à la fiole en poussant.</p> <p>Une fois l'adaptateur fixé, ne l'enlevez pas de la fiole.</p>
Étape E		<p>Pressez légèrement le capuchon protecteur avec le pouce et l'index, comme illustré.</p> <p>Enlevez le capuchon protecteur de l'adaptateur.</p> <p>N'enlevez pas l'adaptateur de la fiole en enlevant le capuchon protecteur.</p>

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

Étape F		<p>Prenez la tige du piston par son bout large et sortez-la de la boîte. Ne touchez pas aux côtés ni au bout fileté de la tige du piston. Si vous y touchez, vous risquez de les contaminer avec vos doigts.</p> <p>Vissez immédiatement la tige au piston qui se trouve à l'intérieur de la seringue préremplie, en tournant la tige dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</p>
---------	---	--

<p>Étape G</p>		<p>Enlevez le capuchon de la seringue préremplie en le pliant vers le bas jusqu'à ce qu'il se brise à la perforation.</p> <p>Ne touchez pas à l'embout de la seringue qui était sous le capuchon. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p> <p>Si ce capuchon est absent ou mal fixé, n'utilisez pas la seringue préremplie.</p>
<p>Étape H</p>		<p>Vissez fermement la seringue préremplie à l'adaptateur jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</p>
<p>4. Reconstitution de la poudre avec le solvant</p>		
<p>Étape I</p>		<p>Tenez la seringue préremplie légèrement inclinée de façon que la fiole soit vers le bas.</p> <p>Poussez sur la tige du piston pour injecter tout le solvant dans la fiole.</p>
<p>Étape J</p>		<p>En tenant la tige du piston enfoncée, faites tourner la fiole doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute.</p> <p>N'agitez pas la fiole afin d'éviter la formation de mousse.</p> <p>Inspectez la solution reconstituée.</p> <p>Elle doit être claire ou légèrement opalescente (pas tout à fait claire). Si vous voyez des particules ou une couleur anormale, ne l'utilisez pas.</p> <p>Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.</p>

Il est recommandé d'administrer ZONOVATE® immédiatement après la reconstitution. Sinon, le médicament pourrait devenir contaminé et causer des infections.

Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution ZONOVATE® reconstituée, elle doit être utilisée dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) ou dans les 2 prochaines heures lorsqu'elle est conservée entre 30 et 40 °C. Conservez le produit reconstitué dans la fiole, en laissant l'adaptateur et la seringue fixés à celle-ci.

Ne congelez pas la solution ZONOVATE® reconstituée et ne la conservez pas dans une seringue.

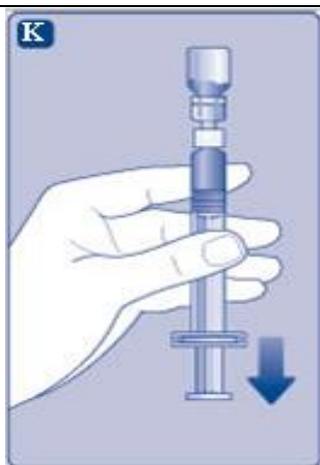
Ne conservez pas la solution sans avoir consulté votre médecin.

Protégez la solution ZONOVATE® reconstituée de la lumière directe.



Si votre dose nécessite plus d'une fiole, répétez les étapes **A** à **J** avec des fioles, des adaptateurs et des seringues préremplies supplémentaires jusqu'à ce que vous ayez la dose nécessaire.

Étape K



Tenez la tige du piston complètement enfoncée.

Tournez la seringue et la fiole à l'envers.

Arrêtez de pousser sur la tige du piston et laissez-la sortir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue.

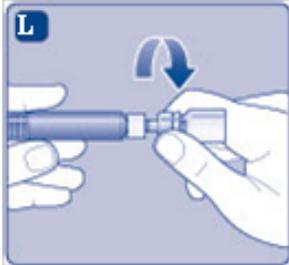
Tirez sur la tige du piston un peu vers le bas pour aspirer la solution reconstituée dans la seringue.

Si vous avez besoin d'une partie seulement de la solution reconstituée, servez-vous de l'échelle de la seringue pour voir combien de solution reconstituée vous aspirez, comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.

Si, à un moment donné, il y a trop d'air dans la seringue, repoussez l'air dans la fiole.

Tout en tenant la fiole à l'envers, **tapotez doucement la seringue** pour faire remonter toute bulle d'air.

Poussez lentement sur la tige du piston jusqu'à ce que toute bulle d'air soit disparue.

Étape L		<p>Dévissez la fiole et l'adaptateur réunis de la seringue.</p> <p>Ne touchez pas à l'embout de la seringue. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p>
----------------	---	--

5. Injection de la solution reconstituée

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

- Injectez la solution reconstituée comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.
- Injectez-la lentement, sur une période de 2 à 5 minutes.
- Ne mélangez pas ZONOVATE® avec un autre médicament ou une autre solution pour perfusion intraveineuse.

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

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

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

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

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

6. Élimination

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

Ne démontez pas le matériel avant de le jeter.

Ne réutilisez pas le matériel.