

MONOGRAPHIE
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

ESPEROCT®

Facteur VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé

turoctocog alfa pégol

Poudre lyophilisée pour solution

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 :
4 juillet 2019

Date de révision :
6 mai 2020

Numéro de contrôle : 235688

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions (7.1.3)

05/2020

Effets indésirables (8.2)

05/2020

Renseignements pour les patients sur le médicament

05/2020

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 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
3.3 Administration.....	7
3.4 Reconstitution.....	8
3.5 Dose oubliée	8
4 SURDOSAGE.....	8
5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
6 DESCRIPTION	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.1 Aperçu	14
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mode d'action	14
10.2 Pharmacodynamie	15
10.3 Pharmacocinétique	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Plan et données démographiques des essais.....	21
14.2	Résultats des études.....	23
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	27
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : À la lumière des données présentées à Santé Canada et examinées par cet organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ESPEROCT® chez les patients pédiatriques déjà traités auparavant ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [7.1.3] et ESSAIS CLINIQUES [14.2]).

L'innocuité et l'efficacité chez des patients jamais traités auparavant n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur ESPEROCT® 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux (notamment aux protéines de hamster), ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, voir Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement (5.0).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie A.
- La dose, l'intervalle posologique et la durée du traitement de substitution dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII (FVIII), du site et de l'ampleur du saignement, du taux d'activité du FVIII ciblé, ainsi que de l'état clinique du patient.
- La pharmacocinétique (p. ex. demi-vie et récupération *in vivo*) et la réponse clinique peuvent varier selon chaque patient. La dose et la fréquence d'administration d'ESPEROCT® doivent être établies en fonction de la réponse clinique individuelle.
- Dans le cas particulier des interventions chirurgicales majeures, il est nécessaire de

surveiller le traitement de substitution du FVIII en mesurant l'activité plasmatique du FVIII. Pour surveiller l'activité du FVIII, on doit réaliser un test chromogénique ou un test de coagulation à phase unique dont l'usage convient à ESPEROCT® (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire [7.0]).

- Le nombre d'unités de FVIII administrées est exprimé en unités internationales (UI), conformément à la norme actuelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les produits à base de FVIII. L'activité plasmatique du FVIII s'exprime soit en pourcentage (relativement au taux plasmatique normal chez l'humain) soit en UI par dL (relativement à la norme internationale actuelle en ce qui concerne le taux plasmatique de FVIII).
- Une UI d'activité du FVIII correspond à la quantité de FVIII dans un mL de plasma humain normal.
- Le calcul de la dose requise de FVIII se fait en fonction de l'observation empirique selon laquelle 1 UI de FVIII par kilogramme de poids corporel augmente l'activité plasmatique du FVIII de 2 UI/dL.
- La dose d'ESPEROCT® peut être ajustée afin de permettre d'atteindre un taux cible précis d'activité du FVIII pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin, ou pour la prise en charge périopératoire (voir le tableau 1-1 et le tableau 1-2). Pour atteindre un taux cible précis d'activité du FVIII, on doit utiliser la formule suivante :

$$\text{Dose requise (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée de l'activité du FVIII (UI/dL ou \% de la normale)} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dL)}$$

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prophylaxie de routine par ESPEROCT®

Adultes et adolescents (12 ans ou plus) : La dose initiale recommandée est de 50 UI d'ESPEROCT® par kilogramme de poids corporel tous les 4 jours.

Enfants (moins de 12 ans) : Une dose de 60 UI/kg (de 50 à 75 UI) d'ESPEROCT® par kilogramme de poids corporel, administrée deux fois par semaine.

Les schémas posologiques peuvent être ajustés de façon personnalisée pour une administration plus ou moins fréquente en fonction des épisodes hémorragiques.

Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin

Les directives concernant la posologie d'ESPEROCT® pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin figurent dans le tableau 1-1.

Il convient de maintenir le taux d'activité plasmatique du FVIII aux taux plasmatiques décrits (en UI par dL ou en % de la normale) ou au-dessus de ces taux.

La fréquence d'administration des doses et la durée du traitement doivent toujours être ajustées pour chaque personne afin d'obtenir l'efficacité clinique optimale.

On peut estimer l'augmentation *in vivo* prévue du taux de FVIII exprimé en UI par dL (ou en % de la normale) au moyen de la formule suivante :

$$\text{Augmentation estimée du FVIII (UI/dL ou \% de la normale)} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{Poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ (UI/dL par UI/kg)}$$

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

Type d'hémorragie	Taux maximal de FVIII souhaité (UI/dL ou % de la normale) ¹	Dose (UI/kg) ²	Fréquence d'administration des doses	
			Tranche d'âge	Doses répétées
Mineure Début d'hémarthrose, hémorragie musculaire légère ou hémorragie buccale	20-40	40	≥ 12 ans	Une dose devrait suffire
		65	< 12 ans	
Modérée Hémarthrose plus importante, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	40	≥ 12 ans	Une dose supplémentaire peut être administrée après 24 heures
		65	< 12 ans	
Majeure Hémorragie mettant la vie ou un membre en danger, hémorragie gastro-intestinale, intracrânienne, intra-abdominale ou intrathoracique, fractures	60-100	50	≥ 12 ans	Des doses supplémentaires peuvent être administrées toutes les 24 heures environ
		65	< 12 ans	

¹ Taux suggéré par la Fédération mondiale de l'hémophilie

² Posologie suggérée en fonction des données d'essais cliniques portant sur ESPEROCT®

Prise en charge périopératoire

Dans le cas d'une intervention chirurgicale, on détermine la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'intervention et de la pratique locale. La fréquence d'administration des doses et la durée du traitement doivent toujours être ajustées pour chaque personne, selon la réponse clinique individuelle.

Le tableau 1-2 comporte les recommandations générales relatives à la posologie d'ESPEROCT® pour la prise en charge périopératoire. Il faut envisager de maintenir l'activité du FVIII dans l'intervalle cible ou au-dessus de celui-ci.

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

Type d'intervention chirurgicale	Taux cible de FVIII (UI/dL ou % de la normale) ¹	Dose administrée avant l'intervention (UI/kg) ²	Fréquence d'administration des doses	
			Tranche d'âge	Doses répétées
Mineure Y compris une extraction dentaire	30-60	50	≥ 12 ans	Des doses supplémentaires peuvent être administrées après 24 heures, si nécessaire
		65	< 12 ans	

Majeure Intervention intracrânienne, intra-abdominale, intrathoracique ou arthroplastie	80-100	50	≥ 12 ans	Des doses supplémentaires peuvent être administrées toutes les 24 heures environ pendant la première semaine, puis toutes les 48 heures environ jusqu'à la cicatrisation de la plaie
		65	< 12 ans	

¹ Taux suggéré par la Fédération mondiale de l'hémophilie

² Posologie suggérée en fonction des données d'essais cliniques portant sur ESPEROCT®

3.3 Administration

- ESPEROCT® doit être administré par injection intraveineuse (d'une durée approximative de 2 minutes) après la reconstitution de la poudre lyophilisée avec 4 mL de solvant de chlorure de sodium à 0,9 % (fourni).
- Ne pas administrer la solution ESPEROCT® reconstituée dans la même tubulure ou le même contenant que d'autres médicaments.
- Une formation appropriée est requise pour l'auto-administration ou l'administration par un aidant.

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

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

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

Il faut suivre les instructions d'utilisation qui accompagnent le raccord sans aiguille. En administrant au moyen d'un raccord sans aiguille, on pourrait avoir besoin 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 à un dispositif Luer Lock compatible, ou pour de plus amples renseignements, communiquer avec Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

Pour des instructions détaillées sur l'administration d'ESPEROCT®, consulter la section RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT de la présente monographie.

3.4 Reconstitution

Tableau 1-3 : Reconstitution

Format de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Concentration approximative après reconstitution
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

- On doit utiliser ESPEROCT® immédiatement après la reconstitution.
- ESPEROCT® ne doit pas être mélangé ou reconstitué avec des solutions pour perfusion autres que le solvant de chlorure de sodium fourni.
- Si la solution ESPEROCT® 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 ESPEROCT® reconstituée et ne pas la conserver dans une seringue. Protéger la solution ESPEROCT® reconstituée de la lumière directe.
- Après sa reconstitution, la solution doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des dépôts.

3.5 Dose oubliée

Si les patients oublient de prendre une dose, on leur recommande de s'injecter cette dose immédiatement, puis de poursuivre le traitement aux intervalles réguliers requis. Les patients ne doivent pas s'injecter une double dose pour compenser une dose oubliée.

4 SURDOSAGE

On a signalé des cas de surdose d'ESPEROCT® allant jusqu'à 114 UI/kg dans le cadre d'essais cliniques portant sur ESPEROCT®. Aucun symptôme clinique associé au surdosage avec ESPEROCT® n'a été signalé.

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1-4 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

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

ESPEROCT® se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche à blanc cassé, en fiole à usage unique.

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

L'emballage d'ESPEROCT® contient 1 fiole d'ESPEROCT® et 1 seringue préremplie de solvant MixPro® jointe à un adaptateur de fiole stérile, qui devient un système de reconstitution sans aiguille.

Chaque emballage d'ESPEROCT® contient :

- 1 fiole de verre de type I, contenant la poudre ESPEROCT®, fermée avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et un sceau en aluminium avec un capuchon cassable en plastique
- 1 adaptateur de fiole stérile (muni d'un filtre de 25 micromètres) pour la reconstitution
- 1 seringue préremplie qui renferme 4 mL de solvant et qui est munie d'une butée (polypropylène), d'un piston en caoutchouc (bromobutyle) et d'un capuchon en caoutchouc (bromobutyle)
- 1 tige de piston (polypropylène)

Le bouchon, le capuchon et le piston en caoutchouc ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel.

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

Contenu	Quantité par mL dans le volume aspiré	Fonction
Chlorure de sodium	18 mg/mL	Stabilisant
L-histidine	1,5 mg/mL	Tampon
Saccharose	3 mg/mL	Stabilisant
Polysorbate 80	0,1 mg/mL	Surfactant
L-méthionine	0,055 mg/mL	Antioxydant
Chlorure de calcium dihydraté	0,25 mg/mL	Stabilisant

6 DESCRIPTION

Le FVIII humain recombinant est fabriqué dans des cellules ovariennes de hamster chinois et comporte 21 acides aminés du domaine B endogène. ESPEROCT® est un produit à base de FVIII humain recombinant purifié qui comporte un polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa conjugué au O-glycane dans le domaine B tronqué. Lorsqu'ESPEROCT® est activé par la thrombine au site de la lésion, le domaine B contenant la fraction de PEG et la région a3 sont clivés, produisant ainsi un FVIII activé (FVIIIa) dont la structure est semblable à celle du FVIIIa naturel.

La partie protéique d'ESPEROCT® est un polypeptide dont la masse moléculaire est de 166 kDa. Elle comporte une chaîne lourde de 87 kDa et une chaîne légère de 79 kDa unies par des interactions non covalentes. La masse moléculaire d'ESPEROCT® est de 216 kDa, y compris les modifications post-traductionnelles et la fraction de PEG.

La protéine recombinante FVIII est purifiée par une série de chromatographies (y compris une chromatographie d'affinité, qui utilise un anticorps monoclonal exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois), afin que le FVIII recombinant soit sélectivement isolé du milieu de culture cellulaire. La conjugaison du groupe PEG se fait par une réaction enzymatique lors de la purification d'ESPEROCT®. Le processus de fabrication comprend deux étapes de clairance virale dédiées et validées, notamment une étape de traitement par détergent pour inactiver les virus et une étape de nanofiltration qui utilise un filtre à pores de 20 nm pour éliminer les virus.

Aucun adjuvant d'origine humaine ou animale n'est utilisé dans la culture cellulaire, la purification, la conjugaison ou la préparation d'ESPEROCT®.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Systeme immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent survenir avec l'administration d'ESPEROCT®. Le produit contient des traces de protéines de hamster qui pourraient provoquer des réactions allergiques chez certains patients. En cas de symptômes d'hypersensibilité, on doit conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'utilisation d'ESPEROCT® et de communiquer avec leur médecin. Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité, entre autres : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc anaphylactique, un traitement médical standard pour ce type de réaction doit être mis en place.

Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisants (appelés « inhibiteurs ») contre le FVIII est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines de classe G dirigées contre l'activité procoagulante du FVIII et sont quantifiés en unités Bethesda (UB) à l'aide du dosage de Bethesda modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est en corrélation avec la gravité de la maladie et avec l'exposition au FVIII. Ce risque est à son maximum durant les 20 premiers jours de l'exposition. Il arrive rarement que des inhibiteurs se forment après les 100 premiers 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.

Surveillance et examens de laboratoire

En général, on doit surveiller étroitement tous les patients traités par des produits qui contiennent le FVIII de coagulation, afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs au moyen des observations cliniques et des examens de laboratoire appropriés. Si le taux d'activité plasmatique du FVIII prévu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée par un traitement adéquat de substitution du FVIII, on doit procéder à des analyses en vue de détecter la présence d'inhibiteurs du FVIII. Le traitement par le FVIII peut ne pas être efficace chez les patients présentant un taux d'inhibiteurs élevé; d'autres options thérapeutiques doivent alors être envisagées. 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 FVIII.

On recommande de mesurer le taux d'activité du FVIII pendant le traitement, afin d'orienter les ajustements posologiques d'ESPEROCT[®], le cas échéant. La réponse de chaque patient au FVIII peut varier quant à la demi-vie et à la récupération différentielle. Dans le cas particulier des interventions chirurgicales majeures, il est nécessaire de surveiller le traitement de substitution du FVIII en mesurant l'activité plasmatique du FVIII. On recommande de surveiller l'activité du FVIII post-administration chez les patients jamais traités (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants [7.1.3] et Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Patients jamais traités [8.2]).

Le taux d'activité du FVIII peut être surveillé au moyen d'un test validé (test de coagulation à phase unique ou test chromogénique). Le réactif de temps de céphaline activée (TCA) utilisé pour le test de coagulation à phase unique peut influencer sur la mesure du taux d'activité du FVIII. Certains réactifs de TCA à base de silice peuvent mener à une sous-estimation de l'activité d'ESPEROCT[®] d'environ 50 %. On recommande d'avoir recours à un laboratoire de référence s'il n'est pas possible d'effectuer un test chromogénique ou un test de coagulation à phase unique adéquat dans la région.

Considérations périopératoires

ESPEROCT[®] est indiqué pour la prise en charge périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A. Une surveillance étroite du traitement de substitution est nécessaire lors d'une intervention chirurgicale majeure ou dans les cas d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital. On ne dispose d'aucune donnée concernant les interventions chirurgicales chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec ESPEROCT[®]. Étant donné que l'hémophilie A survient rarement chez les femmes, on ne possède pas de données sur l'utilisation d'ESPEROCT[®] pendant la grossesse. Par conséquent, les bienfaits de l'utilisation d'ESPEROCT[®] durant la grossesse doivent être évalués par rapport aux risques pour la mère

et le bébé, et le produit ne doit être employé que s'il est réellement nécessaire.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les hypothèses supposent que les produits qui contiennent le FVIII pourraient être présents dans le lait maternel humain, mais étant donné que l'hémophilie A survient rarement chez les femmes, on ne possède pas de données sur l'utilisation de ces produits durant l'allaitement. ESPEROCT® ne doit donc être utilisé pendant l'allaitement que s'il est clairement indiqué.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ESPEROCT® ont été évaluées chez 93 patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans) déjà traités, à qui l'on avait administré au moins une dose d'ESPEROCT®; tous ces sujets avaient reçu une prophylaxie de routine (voir ESSAIS CLINIQUES [14.2]). Parmi ces sujets, 34 (36,6 %) étaient âgés de 1 à moins de 6 ans, 34 sujets (36,6 %) étaient âgés de 6 à moins de 12 ans, et 25 sujets (27 %) étaient âgés de 12 à moins de 18 ans.

Le profil d'innocuité d'ESPEROCT® était comparable entre les sujets pédiatriques et les sujets adultes ayant déjà été traités.

Chez certains patients jamais traités, une diminution de la récupération du FVIII a été observée en l'absence d'inhibiteurs du facteur VIII détectables (voir Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Patients jamais traités [8.2]). On recommande une surveillance étroite des patients jamais traités, y compris une surveillance de l'état clinique du patient et de l'activité du FVIII post-administration, jusqu'à ce que la récupération différentielle se soit normalisée.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur ESPEROCT® 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (fréquence d'au moins 1 %) lors des essais cliniques étaient les éruptions cutanées, l'érythème, le prurit et les réactions au point d'injection.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés 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 qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés à un médicament et pour en estimer la fréquence.

Patients déjà traités :

L'innocuité d'ESPEROCT® a été évaluée chez 270 sujets uniques (202 adultes et adolescents, ainsi que 68 enfants) dans le cadre de cinq études cliniques prospectives et multicentriques menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave (activité du FVIII endogène < 1 %) ayant déjà été traités, sans antécédents d'inhibiteurs. Comme de nombreux patients ont participé à plus d'un essai, la somme des patients de chaque essai est plus élevée que le nombre total de patients uniques. Tous les patients ont reçu au moins une dose d'ESPEROCT®. On définissait un « patient ayant déjà été traité » comme un sujet ayant des antécédents d'au moins 150 jours d'exposition à d'autres produits qui contiennent le FVIII (sujets adolescents ou adultes) ou d'au moins 50 jours d'exposition à d'autres produits qui contiennent le FVIII (enfants de moins de 6 ans). L'exposition totale à ESPEROCT® était de 80 425 jours, correspondant à 889 années-patients de traitement.

Au cours du programme d'essais cliniques menés sur des patients ayant déjà été traités, des effets indésirables se sont produits à un taux de 0,10 événement par année-patient d'exposition. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les éruptions cutanées (5,2 %), les réactions au point d'injection (2,6 %), l'érythème (1,9 %) et le prurit (1,5 %).

Tableau 1-5 : Fréquence des effets indésirables du médicament lors des essais cliniques chez des patients ayant déjà été traités

Classe de système ou d'organe	Terme privilégié	Fréquence (%)	Fréquence [#]
Troubles du sang et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII****	1/235*** (0,4 %)	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Réaction au point d'injection**	7/270 (2,6 %)	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	2/270 (0,7 %)	Peu fréquent
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	14/270 (5,2 %)	Fréquent
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème	5/270 (1,9 %)	Fréquent
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit	4/270 (1,5 %)	Fréquent

La fréquence a été évaluée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000); inconnue (la fréquence ne peut pas être estimée au moyen des données disponibles).

** Termes privilégiés inclus dans les réactions au point d'injection : réaction au point d'injection, hématome au site de ponction vasculaire, réaction au point de perfusion, érythème au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, douleur au site de la ponction vasculaire, et enflure au point d'injection.

*** Le nombre de patients à risque (dénominateur) comprend les patients ayant été exposés à ESPEROCT® pendant au moins 50 jours, ou chez qui l'on a confirmé la présence d'anticorps inhibiteurs du FVIII, sans égard au nombre de jours d'exposition.

**** On confirmait la présence d'inhibiteurs du FVIII chez un patient au moyen d'un résultat initial au test des inhibiteurs ≥ 0,6 unité Bethesda (UB), confirmé par un deuxième échantillon prélevé dans les deux semaines suivantes.

Le profil d'innocuité d'ESPEROCT® était comparable entre les patients pédiatriques et les patients adultes ayant déjà été traités.

Immunogénicité : Les sujets étaient surveillés pour la détection d'anticorps neutralisants et non neutralisants dirigés contre le FVIII, le polyéthylène glycol (PEG) et la protéine des cellules hôtes (HCP, pour *host cell protein*) des cellules ovariennes de hamster chinois. On a confirmé l'apparition d'anticorps neutralisants contre le FVIII (13,5 UB) chez un sujet ayant déjà été traité, et trois autres sujets ont développé des anticorps non neutralisants passagers contre le FVIII. On a détecté des anticorps anti-PEG préexistants chez 32 sujets, dont 20 ne présentaient plus d'anticorps anti-PEG à la fin des essais. Onze patients ont développé des anticorps anti-PEG; 9 sujets présentaient des anticorps anti-PEG passagers et 2 sujets sont demeurés séropositifs pour les anticorps anti-PEG. Les anticorps anti-PEG n'avaient aucune signification clinique. Neuf sujets ont développé des anticorps anti-HCP des cellules ovariennes de hamster chinois sans conséquence clinique.

La détection d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. En outre, la fréquence observée de positivité des anticorps (y compris des anticorps neutralisants) en résultat d'un test peut être influencée par plusieurs facteurs, dont les suivants : méthodologie du test, manipulation des échantillons, moment du prélèvement des échantillons, médicaments concomitants et maladie sous-jacente.

Patients jamais traités :

L'innocuité et l'efficacité d'ESPEROCT® chez des patients jamais traités auparavant n'ont pas été établies.

Dans une étude en cours, une faible récupération différentielle (RD) a été observée chez 16 patients jamais traités ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII détectables à la suite de l'exposition à ESPEROCT®. La faible RD a été définie comme l'obtention d'au moins 2 mesures consécutives $< 0,6$ (UI/dL)/(UI/kg). Les valeurs de la RD lors de la première exposition à ESPEROCT® (1 jour d'exposition, JE) variaient de 1,0 à 2,4. Les valeurs ont ensuite diminué à entre 0 et 0,3 à 5 et 10 JE à ESPEROCT®. À la date limite intermédiaire de la collecte des données, la RD était revenue à un taux compris dans l'intervalle prévu (c.-à-d. $\geq 0,6$ [UI/dL]/[UI/kg]) chez 10 patients, 3 patients présentaient toujours un faible taux de RD (à 19, 32 et 57 JE, respectivement) et 3 patients avaient été retirés de l'étude.

8.3 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée et aucune interaction entre ESPEROCT® et d'autres produits médicaux n'a été signalée.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Lors de son injection à un patient hémophile, le FVIII se lie au facteur de von Willebrand (FVW) endogène, qui stabilise le FVIII dans la circulation. Au site de la lésion, le FVIII est activé et

libéré du FVW. Le FVIII est activé par la thrombine et agit comme cofacteur du FIX activé (FIXa) à la surface des plaquettes activées, où le complexe FVIIIa-FIXa convertit le FX en FX activé (FXa). Le FXa stimule ensuite la production de thrombine et la formation d'un clou hémostatique stable.

ESPEROCT[®], une forme glycopégylée du FVIII antihémophilique recombinant, remplace temporairement le FVIII de coagulation manquant requis pour une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale. Le FVIII que contient ESPEROCT[®] est conjugué à une molécule de polyéthylène glycol de 40 kDa, ce qui ralentit l'élimination du FVIII de la circulation sanguine et en prolonge la demi-vie comparativement à celle de la molécule non pégylée.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration d'ESPEROCT[®] augmente le taux plasmatique de FVIII et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A, comme en témoigne la diminution du temps de céphaline activée (TCA).

10.3 Pharmacocinétique

Au total, on a évalué le profil pharmacocinétique de 129 doses uniques d'ESPEROCT[®] chez 86 patients (y compris 24 patients pédiatriques de moins de 12 ans).

Toutes les études pharmacocinétiques sur ESPEROCT[®] ont été menées chez des patients ayant déjà été traités pour une hémophilie A grave (FVIII \leq 1 %). Les patients ont reçu une dose unique de 50 UI/kg; des prélèvements sanguins ont été effectués avant l'administration de la dose et à plusieurs autres moments, jusqu'à un maximum de 96 heures après l'administration de la dose.

On a déterminé au moyen d'un test chromogénique que la demi-vie chez les adultes était de 19 heures pour ESPEROCT[®] et de 12 heures pour des produits contenant le FVIII non modifié.

Paramètres pharmacocinétiques

Au total, on a évalué le profil pharmacocinétique de 108 doses uniques d'ESPEROCT[®] à 50 UI/kg chez 69 patients. Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique sont comparables entre les jeunes enfants (moins de 6 ans) et les enfants plus âgés (de 6 à moins de 12 ans), ainsi qu'entre les adolescents (de 12 à moins de 18 ans) et les adultes (18 ans ou plus).

La récupération différentielle semblait être plus faible alors que la clairance ajustée en fonction du poids corporel était plus élevée chez les enfants, comparativement aux adultes et aux adolescents. En général, on observait une tendance vers un accroissement de la récupération différentielle et une diminution de la clairance (mL/h/kg) avec l'âge. Ce phénomène correspond à un volume de distribution plus élevé par kilogramme de poids corporel chez les enfants, comparativement aux adultes (tableau 1-6).

Tableau 1-6 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique d'ESPEROCT® à 50 UI/kg, selon l'âge, mesurés au moyen d'un test chromogénique (moyenne géométrique [CV en %])

Paramètre pharmacocinétique	< 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 18 ans	≥ 18 ans
Nombre de patients	N = 13	N = 11	N = 3	N = 42
Nombre de profils	13	11	5	79
RD (UI/dL par UI/kg) ^a	1,80 (29)	1,99 (25) ^c	2,79 (12)	2,63 (22)
Activité maximale du FVIII (UI/dL) ^a	101,2 (28)	119,6 (25)	133,2 (9)	134,4 (23)
t _{1/2} (heures)	13,6 (20)	14,2 (26)	15,8 (43)	19,9 (34)
ASC _{inf} (UI*heure/dL)	2 147 (47)	2 503 (42)	3 100 (44)	3 686 (35)
Cl (mL/heure/kg)	2,6 (45)	2,4 (40)	1,5 (43)	1,4 (32)
V _{éq} (mL/kg)	44,2 (34)	41,2 (25)	33,4 (10)	37,7 (27)
TSM (heures)	17,0 (22)	17,3 (31)	21,7 (45)	25,2 (29) ^b

Abréviations : ASC = aire sous la courbe du profil de la durée d'activité du FVIII; t_{1/2} = demi-vie terminale; TSM = temps de séjour moyen; Cl = clairance; V_{éq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre; RD = récupération différentielle.

^a La récupération différentielle et l'activité du FVIII ont été évaluées 30 minutes après l'administration de la dose chez les patients de 12 ans ou plus, et 60 minutes après l'administration de la dose (premier prélèvement) chez les enfants de moins de 12 ans.

^b Calculs effectués sur 67 profils.

Les taux d'activité plasmatique du FVIII à l'état d'équilibre observés avant l'administration de la dose (concentration minimale) et après l'administration de la dose (concentration maximale) durant une prophylaxie par ESPEROCT® sont présentés dans le tableau 1-7.

Tableau 1-7 : Activité plasmatique minimale et maximale du FVIII à l'état d'équilibre, selon l'âge et le schéma posologique d'ESPEROCT®, mesurée au moyen du test chromogénique (moyenne géométrique [IC à 95 %])

	60 UI/kg 2 fois par semaine (50 à 75 UI/kg)**		50 UI/kg tous les 4 jours*	
	< 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 18 ans	≥ 18 ans
N ^{bre} de patients	31	34	23	143
Concentration minimale moyenne en UI/dL (IC à 95 %); min, max*	1,2 (0,8; 1,6)	2,0 (1,5; 2,7)	2,7 (1,8; 4,0)	3,0 (2,6; 3,5)
Concentration maximale moyenne en UI/dL (IC à 95 %); min, max*	125,0 (118,7; 131,6)	143,3 (136,8; 150,2)	125,1 (116,0; 135,0)	137,9 (133,9; 142,2)

* Données incluses dans l'analyse : Phase principale de l'essai NN7088-3859, jusqu'à 36 semaines à 50 UI/kg tous les 4 jours. Seules les mesures effectuées à l'état d'équilibre de la prophylaxie en question sont incluses dans les analyses.

** Données incluses dans l'analyse : 1^{re} analyse intermédiaire de l'essai NN7088-3885 – phase principale à 60 UI/kg (de 50 à 75 UI/kg), 2 fois par semaine. Seules les mesures effectuées à l'état d'équilibre de la prophylaxie en question sont incluses dans les analyses. Les mesures sont incluses si elles ont été effectuées dans la fenêtre temporelle de l'intervalle de la prophylaxie +/- 2 jours (c.-à-d. de 1,5 à 5,5 jours pour le schéma à 2 fois par semaine, de 2 à 6 jours pour le schéma tous les 4 jours) et si au moins le double de l'intervalle de la prophylaxie s'était écoulé après le dernier traitement d'un saignement.

Délai prévu avant l'atteinte d'un taux d'activité du facteur VIII supérieur à 5 %

On a prévu les profils d'activité du FVIII à l'état d'équilibre en utilisant un modèle à compartiment unique. Ce modèle supposait une élimination de premier ordre et les paramètres pharmacocinétiques suivants : la clairance (Cl) et le volume de distribution (V_{eq}).

Les prévisions de la pharmacocinétique révélèrent que les patients de tous les groupes d'âge recevant une dose tous les 3 ou 4 jours présentaient une activité du FVIII supérieure à 5 % (c.-à-d. dans l'intervalle de l'hémophilie légère) durant la majorité du temps (de 72 à 95 % du temps).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Avant la reconstitution

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

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

Pendant sa durée de conservation, ESPEROCT® peut également 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 ESPEROCT® 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.

Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit reconstitué sont la responsabilité de l'utilisateur. En général, on ne recommande pas de conserver le produit durant des périodes plus longues que celles mentionnées ci-dessus, à moins qu'il 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.

Le produit médicinal reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration, afin qu'on puisse y déceler des particules et un changement de couleur. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des dépôts.

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 VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé

Nom chimique : turoctocog alfa pégol

Formule moléculaire : $C_{7480}H_{11381}N_{1999}O_{2177}S_{62}$

Masse moléculaire : 166 kDa (à l'exclusion des modifications post-traductionnelles et de la fraction de polyéthylène glycol)

Formule développée :

Chaîne lourde

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELFVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKTKL
FVEFTDHLFN IAKPRPPFWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSIAKERTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYVHWIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLT
MDLGQFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRV DDDNSPSFIQ IRSVAKKHK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDRSYKSYQ YLNNQPQRIG RYKVKVRFMA YDDEFKIRE AIQHEGSLIG
ELLYGEVGDV LLIIFFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRLYSRR LPKGKHLKLD
FPILPGEIFK YKWIIVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNM ERLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTE IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTFDLS
VFFSGYTFKH KMYEDILTL FFFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
QNPPVLKRHQ R
```

Chaîne légère

```
EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSEFQKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVVFQEF TDGSFTQPLY
RGEINEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EYKRMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYQWAP
KLARLHYSYS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQKFSLSYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGILMVFFG NVDSSGKHN IFNPPIIARY
IRLHPHYSI RSTLRMEIMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVVFQGNQD SFTFPVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
```

Figure 1 : Séquence théorique des acides aminés du turoctocog alfa pégol dans laquelle les ponts disulfures sont indiqués

Propriétés physicochimiques :

Aspect, couleur, état physique	La substance médicamenteuse purifiée, soit le turoctocog alfa pégol, est un liquide limpide et incolore.
Solubilité	L'aspect physique de la substance médicamenteuse nommée turoctocog alfa pégol (évaluée à des concentrations de 0,2 à 6 mg/mL) est celui d'une solution.
Solubilité aqueuse en fonction du pH	On observe un précipité à un pH de 2 à 4. On peut détecter une agrégation et une dégradation à un pH inférieur à 5 et supérieur à 9.
Valeur du pl	Comme le turoctocog alfa pégol est un mélange de différents glycoformes, il ne possède pas de valeur de pl distincte.

Caractéristiques du produit

Le facteur VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé, ou turoctocog alfa pégol, est un produit qui contient le FVIII humain recombinant avec une glycopégylation particulière sur le O-glycane (principalement sur le résidu Ser750 du domaine B d'une longueur de 21 acides aminés). Le turoctocog alfa pégol est produit par glycopégylation enzymatique de l'intermédiaire turoctocog alfa (FVIII humain recombinant tronqué comportant 21 acides aminés du domaine B natif). La masse du polyéthylène glycol (PEG) lié au O-glycane est de 40 kDa. Lorsque le turoctocog alfa pégol est activé par la thrombine, le domaine B contenant la fraction de PEG et la région α_3 sont clivés, produisant ainsi un FVIII recombinant activé dont la structure est semblable à celle du FVIII activé naturel.

Les modifications post-traductionnelles de l'intermédiaire turoctocog alfa comprennent des ponts disulfures, la sulfatation des tyrosines et la glycosylation. Six sites potentiels de sulfatation d'une tyrosine sont présents et leur sulfatation a été confirmée. 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. Les structures du N-glycane sont principalement à forte teneur en mannose ou de type complexe, et la majorité des structures complexes biantennées sont sialylées. Deux sites de glycosylation à liaison O (Thr5 et Thr6) sont présents dans la chaîne légère, et un site de glycosylation à liaison O (Ser750) est présent dans le domaine B.

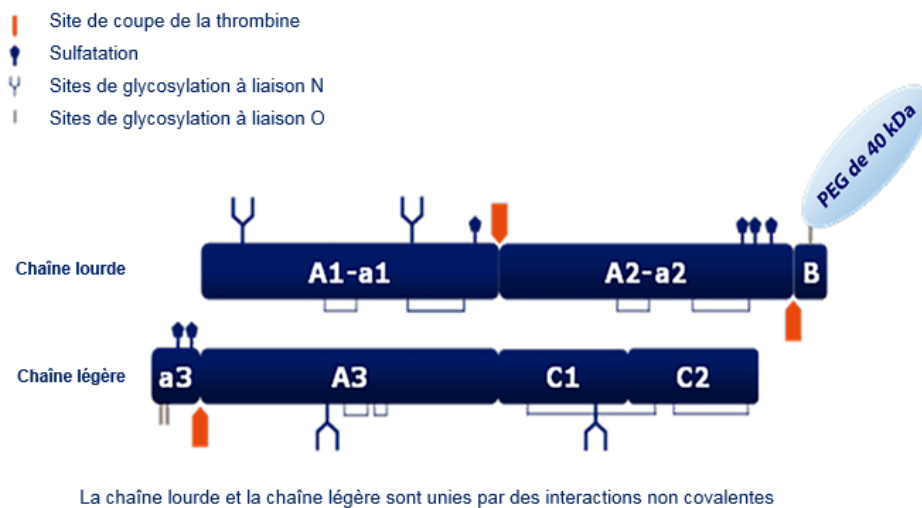


Figure 2 : Structure du turoctocog alfa pégol avec indication des modifications post-traductionnelles, des ponts disulfures et de la fraction de PEG

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et données démographiques des essais

Tableau 2-1 : Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur l'hémophilie A

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Essai 3859 Essai pivot Phase principale (terminée)	Essai multicentrique, ouvert et non contrôlé, visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du produit dans la prophylaxie et le traitement des saignements chez les adolescents et les adultes ayant déjà été traités. Groupes de traitement : traitement au besoin et prophylaxie (patients répartis de façon non aléatoire).	<u>Prophylaxie</u> 50 UI/kg tous les 3 ou 4 jours <u>Traitement au besoin</u> 20 à 75 UI/kg	Total = 186 ⁺ 175 12	Moyenne = 31,1 ans Intervalle = 12 à 66 ans	Hommes
Essai 3859 Essai pivot 1 ^{re} phase de prolongation (terminée)	Groupes de traitement : traitement au besoin et prophylaxie à 50 UI/kg tous les 3 ou 4 jours (patients répartis de façon non aléatoire); prophylaxie à 75 UI/kg tous les 7 jours ou à 50 UI/kg tous les 4 jours (patients répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1)	Patients non admissibles à la répartition aléatoire Patients admissibles qui ont continué à recevoir 50 UI/kg tous les 3 ou 4 jours <u>Prophylaxie (patients répartis aléatoirement)</u> 50 UI/kg tous les 4 jours 75 UI/kg tous les 7 jours <u>Traitement au besoin</u> 20 à 75 UI/kg	Total = 150 23 65 17 38 7		
Essai 3885 Essai mené chez les enfants Phase principale (terminée)	Essai multicentrique, ouvert, non contrôlé et à un seul groupe, visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du produit chez des enfants de moins de 12 ans ayant déjà été traités.	<u>Prophylaxie</u> ~60 UI/kg (de 50 à 75) 2 fois par semaine* <u>Traitement des saignements</u> 20 à 75 UI/kg	68	Moyenne = 6,0 ans Intervalle = 1 à 11 ans	Hommes

Essai 3860 Essai en situation d'intervention chirurgicale (en cours)	Essai multicentrique, ouvert, non contrôlé et à un seul groupe, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du produit durant des interventions chirurgicales chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus ayant déjà été traités.	<u>Période précédant l'intervention</u> Dose administrée avant l'intervention visant un taux d'activité du FVIII de 80 à 100 %. <u>Période postopératoire</u> Jours 1 à 6 : À la discrétion de l'investigateur, visant un taux d'activité du FVIII supérieur à 50 %, conformément aux lignes directrices de la FMH. Jours 7 à 14 : À la discrétion de l'investigateur.	34 [#]	Moyenne = 40,8 ans Intervalle = 15 à 69 ans	Hommes
--	---	--	-----------------	--	--------

FMH : Fédération mondiale de l'hémophilie; tous les 3 ou 4 jours : la dose de départ était administrée tous les 4 jours, puis les patients pouvaient passer à une fréquence de 2 fois par semaine*.

* Un patient est passé du traitement au besoin à la prophylaxie pendant la partie pivot de la phase principale.

Sur les 34 patients qui ont été exposés au produit à l'essai, 33 ont subi 45 interventions chirurgicales pendant l'essai.

L'efficacité d'ESPEROCT® a été évaluée lors de trois essais multinationaux, ouverts et non contrôlés menés chez des sujets masculins atteints d'hémophilie A grave (taux d'activité du FVIII endogène < 1 %). Tous les sujets avaient déjà été traités, c'est-à-dire qu'ils avaient déjà reçu d'autres produits qui contiennent le FVIII pendant au moins 150 jours d'exposition pour les adolescents et les adultes, et pendant au moins 50 jours d'exposition pour les sujets pédiatriques. Les principaux critères d'exclusion de tous les essais comprenaient une hypersensibilité connue ou soupçonnée au produit à l'essai ou à des produits connexes, et des antécédents connus de formation d'inhibiteurs du FVIII ou un taux actuel d'inhibiteurs $\geq 0,6$ UB.

L'évaluation de l'efficacité a été menée chez 254 sujets dans les essais suivants :

- Essai mené chez les adultes et les adolescents (essai 3859) : Cet essai portait sur 186 sujets, soit 161 adultes (de 18 à 65 ans) et 25 adolescents (de 12 à moins de 18 ans); il comportait une phase principale et deux phases de prolongation. Durant la phase principale, 175 sujets ont reçu le schéma prophylactique à 50 UI tous les 3 ou 4 jours, alors que 12 adultes ont choisi d'être traités au besoin. Tous les sujets ont reçu au moins une dose d'ESPEROCT® et sont évaluables pour l'innocuité et l'efficacité. Au total, 165 sujets (91 %) ont terminé la phase principale de cet essai.
 - Première phase de prolongation : Cette phase de prolongation comparait deux schémas posologiques, soit 75 UI/kg tous les 7 jours et 50 UI/kg tous les 4 jours. La répartition aléatoire était ouverte aux sujets ayant reçu 50 doses d'ESPEROCT® et qui avaient subi 2 saignements ou moins durant les 6 derniers mois de la phase principale. Parmi les 150 sujets qui ont participé à la première phase de prolongation, 55 ont choisi d'être répartis aléatoirement (rapport de 2:1) pour recevoir 75 UI/kg tous les 7 jours (38 sujets) ou 50 UI/kg tous les 4 jours (17 sujets). Parmi les 95 autres sujets, 7 ont été traités au besoin, 23 n'étaient pas admissibles à la répartition aléatoire, et 65 sujets admissibles ont choisi de continuer à recevoir 50 UI/kg tous les 3 ou 4 jours. Au total, 139 sujets (93 %) ont terminé la première phase de prolongation.
- Essai mené chez les enfants (essai 3885) : Cet essai comptait 68 sujets répartis de façon égale par groupes d'âge, soit 34 dans le groupe des enfants de moins de 6 ans et 34 dans le groupe des enfants de 6 à moins de 12 ans. Tous les sujets ont reçu le même schéma prophylactique d'environ 60 UI/kg (de 50 à 75 UI/kg), deux fois par semaine. Au total, 63 sujets (93 %) ont terminé la phase principale de cet essai.

- Essai en situation d'intervention chirurgicale (essai 3860) : Lors de l'essai en situation d'intervention chirurgicale, 33 adolescents et adultes ayant déjà été traités ont subi 45 interventions chirurgicales majeures. La dose d'ESPEROCT® a été choisie pour que l'activité du FVIII atteigne au minimum le taux recommandé dans les lignes directrices de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). Une fois les évaluations de l'essai en situation d'intervention chirurgicale effectuées, tous les sujets ont réintégré l'essai mené chez les adultes et les adolescents.

14.2 Résultats des études

Prophylaxie de routine chez les adultes et les adolescents

L'efficacité d'ESPEROCT® pour la prophylaxie de routine a été établie dans la population des adolescents et des adultes (voir le tableau 2-2). Durant la phase principale de l'essai chez les adultes et les adolescents, 186 sujets ont été exposés au médicament pendant au moins 50 jours. Le taux de saignements annualisé (TSA) médian estimé chez les adultes et les adolescents traités tous les 3 ou 4 jours était de 1,18 (intervalle interquartile [IIQ] : 0,00; 4,25).

Tableau 2-2 : Efficacité de la prophylaxie chez les adultes et les adolescents, TSA médian selon l'âge, le schéma posologique, et le type de saignement

Groupe d'âge	Prophylaxie (50 UI/kg tous les 3 ou 4 jours)			Traitement au besoin
	12 à < 18 ans	≥ 18 ans	≥ 12 ans	≥ 18 ans
N^{bre} de patients	25	150	175	12
Durée moyenne du traitement (années)	0,85	0,81	0,82	1,33
Tous les saignements (%)				
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	6 (24 %)	64 (43 %)	70 (40 %)	0
TSA médian (IIQ)	2,22 (0,87; 4,73)	1,17 (0,00; 3,71)	1,18 (0,00; 4,25)	30,87 (18,64; 38,51)
Saignements spontanés				
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	14 (56 %)	85 (57 %)	99 (57 %)	0
TSA médian (IIQ)	0,00 (0,00; 1,47)	0,00 (0,00; 1,85)	0,00 (0,00; 1,82)	19,35 (12,07; 31,04)
Saignements traumatiques				
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	9 (36 %)	93 (62 %)	102 (58 %)	2
TSA médian (IIQ)	1,33 (0,00; 2,58)	0,0 (0,00; 1,42)	0,00 (0,00; 1,74)	4,32 (0,77; 9,93)
Saignements articulaires				
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	9 (36 %)	76 (51 %)	85 (49 %)	0
TSA médian (IIQ)	1,22 (0,00; 2,84)	0,00 (0,00; 2,84)	0,85 (0,00; 2,84)	19,35 (4,48; 28,76)

Prophylaxie de routine chez les enfants de moins de 12 ans

Dans l'ensemble, 68 enfants de moins de 12 ans ont reçu une prophylaxie par ESPEROCT® à 60 UI/kg (de 50 à 75 UI/kg) 2 fois par semaine. L'effet prophylactique d'ESPEROCT® a été établi par un TSA médian estimé de 1,95 (IIQ : 0,00; 2,79) (voir le tableau 2-3). Parmi les 68 enfants, 29 (42,6 %) n'ont subi aucun épisode hémorragique durant la phase principale de l'essai. Parmi les 13 sujets présentant 17 articulations ciblées consignées au début de l'essai, 10 sujets (77 %) et 14 articulations ciblées (82 %) n'avaient présenté aucun saignement durant la phase principale de l'essai.

Tableau 2-3 : Efficacité de la prophylaxie chez les enfants, TSA médian selon l'âge et le type de saignement

Groupe d'âge	Schéma prophylactique 60 UI/kg (de 50 à 75 UI/kg) 2 fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours)		
	< 6 ans	6 à < 12 ans	< 12 ans
N^{bre} de patients	N = 34	N = 34	N = 68
Durée moyenne du traitement (années)	0,46	0,51	0,48
Tous les saignements			
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	15 (44 %)	14 (41 %)	29 (43 %)
TSA médian (IIQ)	1,94 (0,00; 2,08)	1,97 (0,00; 3,91)	1,95 (0,00; 2,79)
Saignements spontanés			
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	28 (82 %)	27 (79 %)	55 (81 %)
TSsA médian (IIQ)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
Saignements traumatiques			
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	19 (56 %)	17 (50 %)	36 (53 %)
TStA médian (IIQ)	0,00 (0,00; 2,03)	0,88 (0,00; 2,04)	0,00 (0,00; 2,03)
Saignements articulaires			
N ^{bre} de sujets n'ayant subi aucun saignement (%)	27 (79 %)	22 (65 %)	49 (72 %)
TSaA médian (IIQ)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,95)

Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin

D'après les données regroupées des essais terminés non consacrés aux interventions chirurgicales, le taux de réussite global (IC à 95 %) du traitement des saignements était de 84,7 % (IC : 81,3 à 87,6). Parmi les 1 506 saignements traités par ESPEROCT®, on a jugé que 1 314 (87,3 %) avaient été associés à une réponse excellente ou satisfaisante, que 167 (11,1 %) avaient été associés à une réponse modérée, qu'il n'y avait eu aucune amélioration dans le cas de 6 saignements (0,4 %), et que la réponse était manquante dans le cas de 19 saignements (1,3 %).

Les doses employées pour le traitement des épisodes hémorragiques dépendaient de l'âge, du schéma thérapeutique et de la gravité du saignement.

Dans le cadre de l'essai mené chez les adolescents et les adultes, la dose médiane utilisée pour traiter les 1 407 épisodes hémorragiques légers et modérés survenus chez tous les sujets était de 42 UI/kg. Chez les sujets qui étaient dans le groupe recevant le traitement au besoin, la dose initiale médiane était de 28 UI/kg et 88,4 % des saignements ont été traités avec succès

par une dose unique. Chez les sujets recevant la prophylaxie de routine, la dose initiale médiane était de 52 UI/kg et 76,4 % des saignements ont été traités avec succès par une dose unique. Parmi les 15 saignements graves, 12 (80 %) ont nécessité plus d'une dose, avec une dose médiane totale de 111 UI/kg.

Dans l'essai mené chez les enfants, 70 saignements légers ou modérés survenus chez les enfants de moins de 12 ans recevant une prophylaxie de routine ont été traités par une dose initiale médiane de 64 UI/kg par injection. Au total, 63 % des saignements ont été traités par une seule injection. Des doses médianes supplémentaires de 62 UI/kg ont été administrées à des intervalles d'environ 24 heures, au besoin. La dose médiane totale était de 70 UI/kg par saignement.

Dans l'ensemble des groupes d'âge, la dose médiane pour le traitement d'un épisode hémorragique était de 51,9 UI/kg; 94 % des saignements ont été arrêtés au moyen d'une ou deux injections d'ESPEROCT®, et 81 % ont été résolus par une injection. On n'a observé aucune différence entre les groupes d'âge en ce qui a trait à la réponse au traitement (voir le tableau 2-4).

Tableau 2-4 : Résumé de l'efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques selon l'âge

Groupe d'âge		< 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 18 ans	≥ 18 ans	Total
N^{bre} de patients		N = 34	N = 34	N = 25	N = 161	N = 254
N ^{bre} de saignements		30	40	112	1 324	1 506
Dose employée pour le traitement du saignement, du début à la fin (UI/kg par saignement), médiane (min; max)		71,2 (63; 124)	69,3 (50; 296)	53,0 (21; 1 575)	50,9 (17; 489)	51,9 (17; 1 575)
N ^{bre} d'injections	1-2	23 (76,7 %)	33 (82,5 %)	99 (88,4 %)	1 265 (95,5 %)	1 420 (94,3 %)
	> 2	7 (23,3 %)	7 (17,5 %)	13 (11,6 %)	59 (4,5 %)	155 (5,7 %)
Réponse au 1 ^{er} traitement	Excellente/satisfaisante	24 (80,0 %)	31 (77,5 %)	84 (75,0 %)	1 175 (88,7 %)	1 314 (87,3 %)
	Modérée	4 (13,3 %)	7 (17,5 %)	20 (17,9 %)	136 (10,3 %)	167 (11,1 %)

Définition de la réponse hémostatique :

Excellente : Soulagement soudain de la douleur et/ou amélioration évidente des signes objectifs de saignement dans les 8 heures, approximativement, suivant l'administration d'une injection unique.

Satisfaisante : Soulagement certain de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 8 heures, approximativement, suivant l'administration d'une injection unique, mais nécessité possible de plus d'une injection pour une résolution complète.

Modérée : Effet bénéfique probable ou léger dans les 8 heures, approximativement, suivant l'administration de la première injection, mais saignement nécessitant habituellement plus d'une injection.

On a signalé 1 506 saignements chez 171 des 254 sujets de tous les essais cliniques; les types les plus fréquents étaient les saignements articulaires (65,2 %), musculaires (14,5 %) et sous-cutanés (8,9 %). Parmi les 982 saignements articulaires, 87,9 % ont été traités avec succès, tandis qu'une hémostase a été obtenue pour 80,8 % et 97,0 % des 219 saignements musculaires et 134 saignements sous-cutanés, respectivement.

Prise en charge périopératoire

L'efficacité hémostatique a été évaluée lors de 45 interventions chirurgicales majeures effectuées chez 33 patients. L'exposition à ESPEROCT® durant les interventions chirurgicales était de 979 jours au total, correspondant à 6,4 années d'exposition au total.

La réponse hémostatique obtenue avec ESPEROCT® a été jugée « excellente » et « satisfaisante » lors de 43 des 45 interventions chirurgicales majeures (95,6 %), alors qu'on a jugé que la réponse était « modérée » lors de 2 interventions chirurgicales (4,4 %). Aucune intervention chirurgicale n'a été associée à une absence de réponse (définie comme « aucune » ou « non consignée »).

La dose médiane administrée avant l'intervention chez les adolescents et les adultes devant subir une intervention chirurgicale majeure était de 52 UI/kg, et la dose totale médiane était de 702 UI/kg. Pendant la période de 1 à 6 jours après l'intervention, la dose médiane était de 32 UI/kg administrée à des intervalles d'environ 24 heures. Pendant la période de 7 à 14 jours après l'intervention, la dose médiane était de 36 UI/kg administrée à des intervalles d'environ 28 heures. Le nombre de doses administrées et la durée du traitement variaient en fonction de l'intervention.

Tableau 2-5 : Résumé de la réponse hémostatique durant une intervention chirurgicale majeure

Description de l'intervention chirurgicale	Réponse hémostatique			
	Nombre d'interventions chirurgicales	Excellente/satisfaisante	Modérée	Aucune
Opérations orthopédiques				
Arthroplastie	15	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)	0
Interventions arthroscopiques	9	9 (100,0 %)	0	0
Autres interventions orthopédiques	17	16 (94,1 %)	1 (5,9 %)	0
Opération non orthopédique	4	4 (100 %)	0	0

La réponse hémostatique a été évaluée après l'intervention chirurgicale par l'investigateur, qui l'a jugée comme suit :

Excellente : Dépassant les attentes ou les prévisions pour ce type d'intervention.

Satisfaisante : Comme prévu lors de ce type d'intervention.

Modérée : Inférieure au niveau optimal pour le type d'intervention, mais réponse hémostatique maintenue sans modification du schéma posologique.

Aucune : Saignement attribuable à une réponse thérapeutique insuffisante à une dose adéquate, modification du schéma posologique requise.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude visant à évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité n'a été menée sur des animaux.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées, ESPEROCT® a été administré à des rats immunodéficients (de 50 à 1 200 UI/kg/tous les 4 jours pendant 52 semaines). On n'a observé aucune modification histopathologique ni aucun effet indésirable lié au traitement. La coloration immunohistochimique spécifique au PEG n'a pas détecté ce dernier dans le tissu cérébral (y compris les plexus choroïdes).

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

ESPEROCT®

Facteur VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ESPEROCT® 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 ESPEROCT®.

Pourquoi ESPEROCT® est-il utilisé?

ESPEROCT® est un produit qui contient le facteur VIII de coagulation recombinant à action prolongée. Le facteur VIII est une protéine présente dans le sang qui aide à prévenir et à arrêter les saignements.

ESPEROCT® sert à traiter et à prévenir les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A.

Comment ESPEROCT® agit-il?

Chez les personnes atteintes d'hémophilie A, le facteur VIII est manquant ou ne fonctionne pas correctement. ESPEROCT® remplace le facteur VIII défectueux ou manquant et aide le sang à former des caillots au site du saignement.

Quels sont les ingrédients d'ESPEROCT®?

Ingrédients médicinaux : Facteur VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de calcium dihydraté, L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose

ESPEROCT® est offert sous les formes posologiques suivantes :

ESPEROCT® est offert en fioles à dose unique, qui renferment les teneurs nominales de 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 unités internationales (UI) par fiole. Une fois reconstituée avec le solvant fourni (solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection), la solution injectable préparée aura la concentration suivante :

Format de la fiole	Concentration approximative après la reconstitution
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 emballage d'ESPEROCT® contient les éléments suivants : une fiole qui renferme une poudre blanche à blanc cassé; une seringue préremplie de 4 mL qui renferme un solvant limpide et incolore; une tige de piston; et un adaptateur de fiole.

N'utilisez pas ESPEROCT® 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ESPEROCT®, 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 ou vous allaitez, ou vous pensez être enceinte ou vous envisagez de le devenir. Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Autres mises en garde à connaître :Utilisation antérieure d'un médicament contenant le facteur VIII

Avisez votre médecin si vous avez déjà utilisé des médicaments qui contiennent le facteur VIII, particulièrement si vous avez développé des inhibiteurs (anticorps) contre le médicament, car il y a un risque que ce phénomène se reproduise.

Réactions allergiques (hypersensibilité)

Il existe un risque de réaction allergique soudaine et grave (p. ex. une réaction anaphylactique) à ESPEROCT®.

Arrêtez l'injection et communiquez immédiatement avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital si vous présentez des signes précoces de réactions allergiques (voir le tableau « Effets secondaires graves »).

Formation d'« inhibiteurs du FVIII » (anticorps)

Des inhibiteurs (anticorps) peuvent se former durant un traitement par tout médicament qui contient le facteur VIII.

- Ces inhibiteurs empêchent le traitement de bien fonctionner, surtout si leur concentration est élevée.
- Vous serez sous étroite surveillance afin de détecter la formation de ces inhibiteurs.
- Si votre saignement n'est pas maîtrisé par ESPEROCT®, avertissez immédiatement votre médecin.
- N'augmentez pas votre dose totale d'ESPEROCT® pour maîtriser un saignement sans en avoir parlé à votre médecin.

Réponse du système immunitaire

Si vous n'avez jamais utilisé de médicaments contenant le facteur VIII, votre système immunitaire pourrait présenter une certaine réponse au traitement au début de celui-ci, ce qui pourrait rendre votre médicament moins efficace.

Problèmes liés à un cathéter

Si vous portez un cathéter par lequel on injecte des médicaments dans votre sang (dispositif d'accès veineux central), il est possible que des infections surviennent ou que des caillots sanguins se forment au point d'insertion du cathéter.

ESPEROCT® contient du sodium

Une fois reconstitué, ce médicament contient 72 mg de chlorure de sodium (18 mg/mL).
Consultez votre médecin si vous suivez un régime faible en sodium.

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 ESPEROCT® :

Il n'existe pas d'interactions connues entre ESPEROCT® et d'autres produits médicinaux.

Comment prendre ESPEROCT® :

Le traitement par ESPEROCT® sera instauré par un médecin qui a de l'expérience dans les soins aux personnes atteintes d'hémophilie A. Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a expliqué. Consultez votre médecin si vous ne savez pas exactement comment utiliser ESPEROCT®.

ESPEROCT® s'administre sous forme d'injection dans une veine (par voie intraveineuse).
Veuillez vous reporter à la fin du présent feuillet pour connaître les instructions sur la préparation et l'administration d'ESPEROCT®.

Votre médecin calculera votre dose. Pour ce faire, il tiendra compte de votre poids corporel et du fait que le médicament servira à prévenir ou à traiter un saignement.

Dose habituelle :

Prévention des saignements

- **Adultes et adolescents** (enfants de 12 ans ou plus) : La dose initiale recommandée est de 50 UI d'ESPEROCT® par kilogramme de poids corporel tous les 4 jours.
- **Enfants** (moins de 12 ans) : La dose initiale recommandée est de 50 à 75 UI d'ESPEROCT® par kilogramme de poids corporel, administrée 2 fois par semaine.

Traitement des saignements

La dose d'ESPEROCT® est calculée selon le poids corporel, la gravité de l'hémophilie A et le site du saignement. Si vous jugez que l'effet d'ESPEROCT® est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

ESPEROCT® peut être utilisé chez les enfants de tout âge. Les enfants de moins de 12 ans peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou plus fréquentes que les adultes. Les adolescents (enfants de 12 ans ou plus) peuvent recevoir la même dose que les adultes.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, injectez-la dès que vous vous en apercevez. N'injectez pas une

double dose pour compenser une dose oubliée. Administrez l'injection suivante comme prévu et poursuivez le traitement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, communiquez avec votre médecin.

Arrêt du traitement :

Ne cessez pas d'utiliser ESPEROCT® sans en avoir parlé d'abord à votre médecin.

Si vous cessez d'utiliser ESPEROCT®, vous pourriez ne plus être protégé contre les saignements ou un saignement en cours pourrait ne pas s'arrêter. Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin.

Quels sont les effets secondaires possibles d'ESPEROCT®?

La liste suivante des effets secondaires possibles d'ESPEROCT® n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Lisez aussi la section Mises en garde et précautions.

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés avec ESPEROCT® :

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

- Réactions cutanées au point d'injection
- Démangeaisons (prurit)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Éruption cutanée

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

- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant devenir graves et mettre la vie en danger (voir le tableau « Effets secondaires graves »).
- Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (anticorps) chez les patients ayant déjà été traités par le facteur VIII.

Formation d'« inhibiteurs du FVIII » (anticorps)

Si vous avez déjà reçu un traitement par le facteur VIII pendant plus de 150 jours, des inhibiteurs (anticorps) peuvent se former (ce phénomène peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100). Si vous développez de tels anticorps, votre médicament pourrait ne plus fonctionner convenablement et vous pourriez avoir des saignements persistants. Dans un tel cas, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin.

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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Manque d'effet : Le saignement ne cesse pas après la prise d'ESPEROCT®		✓	
Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer; essoufflement ou respiration sifflante; oppression thoracique; rougeur et/ou enflure des lèvres, de la langue, du visage ou des mains; éruption cutanée, urticaire, papules œdémateuses ou démangeaisons généralisées; peau pâle et froide, rythme cardiaque rapide, ou étourdissements (faible tension artérielle)		✓	✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<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.

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 fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

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

La poudre dans la fiole est blanche à blanc cassé. N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.

Avant la reconstitution

Avant de mélanger la poudre dans la fiole avec le solvant :

Conservez le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Ne congelez pas le produit.

Les fioles d'ESPEROCT® peuvent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 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 décidez de conserver ESPEROCT® à la température ambiante :

- Notez 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 une fois qu'il a été conservé à la température ambiante.

Après la reconstitution

Après que la poudre ait été mélangée avec le solvant :

ESPEROCT® doit être administré immédiatement après que vous l'avez reconstitué. Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution 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.

Protégez la solution ESPEROCT® reconstituée de la lumière directe.

La solution reconstituée doit être limpide et incolore. N'administrez pas la solution reconstituée si vous remarquez des particules ou un changement de couleur.

Pour en savoir davantage au sujet d'ESPEROCT® :

- 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 les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](http://www.novonordisk.ca), le site du fabricant (<http://www.novonordisk.ca>), ou en téléphonant au : 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

ESPEROCT® 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.

© 2020

Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 6 mai 2020

DIRECTIVES D'UTILISATION D'ESPEROCT®

LISEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES SUIVANTES AVANT D'UTILISER ESPEROCT®.

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

Vous aurez aussi besoin des articles suivants :

- un ensemble de perfusion (aiguille à ailettes et tubulure)
- des tampons stériles imbibés d'alcool
- des tampons de gaze et des pansements

Ces articles ne sont pas contenus dans l'emballage d'ESPEROCT®.

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 soit propre autour de vous.

Quand vous préparez un médicament et l'injectez 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.

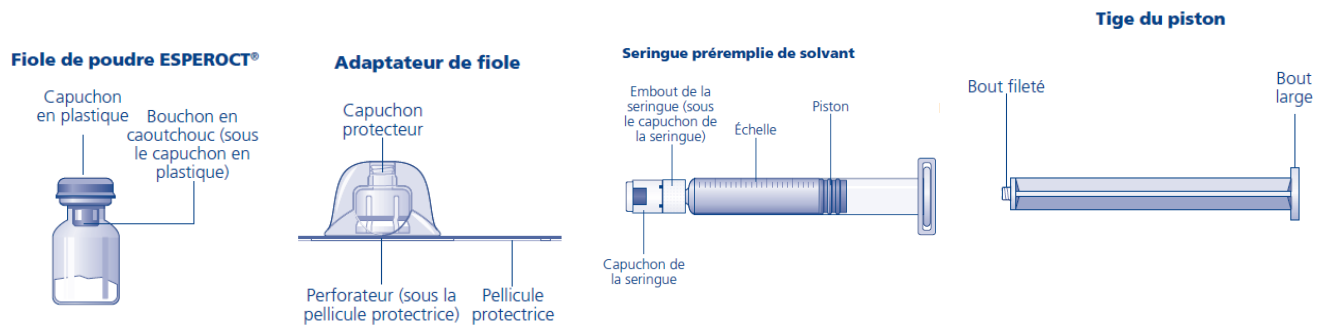
Contenu

L'emballage contient :

- 1 fiole de poudre ESPEROCT®
- 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 forment un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro®.



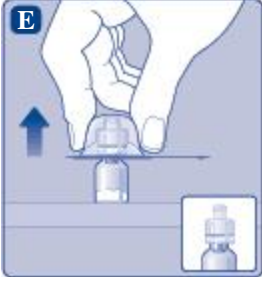
Aperçu



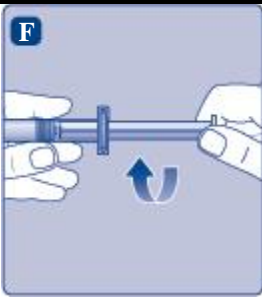
1. Préparation de la fiole et de la seringue





<p>Étape A</p>		<p>Sortez le nombre d'emballages d'ESPEROCT® 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 tentez pas de réchauffer la fiole ou la seringue préremplie d'une autre façon.</p>
<p>Étape B</p>		<p>Retirez le capuchon en plastique de la fiole. Si le capuchon en plastique est mal fixé ou absent, n'utilisez pas la fiole.</p> <p>Pour vous assurer que le bouchon en caoutchouc est le plus stérile possible, essuyez-le avec un tampon stérile imbibé d'alcool et laissez-le sécher à l'air pendant quelques secondes avant l'utilisation.</p> <p>Ne touchez pas au bouchon en caoutchouc avec vos doigts, car vous pourriez 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 protectrice n'est pas parfaitement scellée ou si elle est déchirée, n'utilisez pas l'adaptateur de fiole.</p> <p>Ne sortez pas l'adaptateur 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>Retirez le capuchon protecteur de l'adaptateur.</p> <p>N'enlevez pas l'adaptateur de la fiole quand vous retirez 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.</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>
---------	---	---

<p>Étape G</p>		<p>Retirez 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 sous le capuchon. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p> <p>Si le capuchon de la seringue est mal fixé ou absent, n'utilisez pas la seringue préremplie.</p>
<p>Étape H</p>		<p>Vissez fermement la seringue préremplie à l'adaptateur de fiole 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>Appuyez 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>Vérifiez la solution reconstituée.</p> <p>Elle doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. 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'utiliser ESPEROCT® immédiatement après la reconstitution.


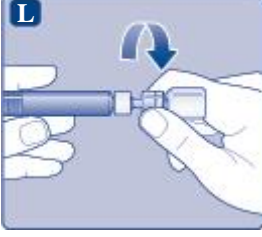
Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution ESPEROCT® reconstituée, elle doit être utilisée dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) ou dans 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 congélez pas la solution ESPEROCT® reconstituée et ne la conservez pas dans une seringue.

Protégez la solution ESPEROCT® 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.

<p>Étape K</p>		<p>Tenez la tige du piston complètement enfoncée.</p> <p>Tournez la seringue et la fiole à l'envers.</p> <p>Arrêtez de pousser sur la tige du piston et laissez-la sortir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue.</p> <p>Tirez la tige du piston légèrement vers le bas pour aspirer la solution reconstituée dans la seringue.</p> <p>Si vous n'avez pas besoin d'utiliser tout le médicament reconstitué dans la fiole, servez-vous de l'échelle de la seringue pour aspirer la dose dont vous avez besoin, comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.</p> <p>Si, à un moment donné, il y a de l'air dans la seringue, repoussez l'air dans la fiole.</p> <p>Tout en tenant la fiole à l'envers, tapotez doucement la seringue pour faire remonter les bulles d'air.</p> <p>Enfoncez la tige du piston lentement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulles d'air.</p>
<p>Étape L</p>		<p>Dévissez l'adaptateur et la fiole 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

ESPEROCT® 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 minutes environ.
- Ne mélangez pas ESPEROCT® avec un autre médicament ou une autre solution pour injection intraveineuse.

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

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

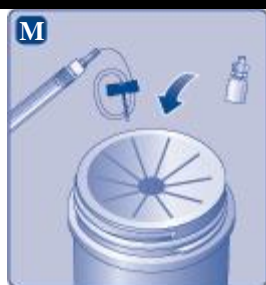
Injection de la solution à l'aide d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC), comme un cathéter veineux central ou une chambre sous-cutanée :

- Employez une technique aseptique (propre et sans microbes). Suivez le mode d'emploi fourni avec le raccord et le DAVC et consultez votre médecin ou votre infirmière pour en assurer l'utilisation appropriée.
- 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 immédiatement après l'étape J.
- Si le DAVC a besoin d'être rincé avant ou après l'injection d'ESPEROCT®, utilisez une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

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

6. Mise au rebut

Étape M



Après l'injection, jetez de façon sécuritaire toute la solution ESPEROCT® restante, la seringue et l'ensemble de perfusion, la fiole et l'adaptateur réunis, ainsi que les autres déchets, conformément aux directives de votre professionnel de la santé.

Ne les jetez pas dans les ordures ménagères ordinaires.

Ne démontez pas le matériel avant de le jeter.

Ne réutilisez pas le matériel.