

# MONOGRAPHIE

Annexe D

## **NiaStase<sup>®</sup>**

eptacog alfa activé

Facteur VII de coagulation humain recombinant activé

Poudre lyophilisée

1,2 mg par fiole (60 kUI/fiole)  
2,4 mg par fiole (120 kUI/fiole)  
4,8 mg par fiole (240 kUI/fiole)

Norme reconnue

Facteur de coagulation

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

**Date d'approbation :**  
28 janvier 2009

Numéro de contrôle : 125799

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
TOXICOLOGIE .....	21
RÉFÉRENCES .....	23
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>25</b>

# NiaStase®

eptacog alfa activé  
Facteur VII de coagulation humain recombinant activé

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Bolus intraveineux	Poudre lyophilisée à reconstituer, pour solution injectable 1,2 mg (60 kUI) 2,4 mg (120 kUI) 4,8 mg (240 kUI)	Chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium  <i>Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### DESCRIPTION

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

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**NiaStase®** (eptacog alfa activé) est indiqué :

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

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

### CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité connue à l'ingrédient actif, aux excipients ou aux protéines de souris, de hamster ou de bovins peut constituer une contre-indication à l'utilisation de **NiaStase®**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Des effets indésirables thromboemboliques artériels ou veineux ont été signalés à la suite d'un traitement par **NiaStase**<sup>®</sup>, principalement chez des patients présentant des facteurs de risque concomitants qui les y prédisposaient. Voir *Généralités* sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Pharmacodynamique* sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES.
- Chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII, la formation d'anticorps dirigés contre le facteur VII, préexistante ou consécutive au traitement par **NiaStase**<sup>®</sup>, est possible. La portée clinique de ces anticorps est inconnue. Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

### Généralités

Bien qu'inconnue, l'importance du risque d'effets indésirables thrombotiques que présentent les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs après un traitement par **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé) est présumée faible.

Les patients ayant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une maladie athéroscléreuse évoluée, une lésion par écrasement ou une septicémie ainsi que ceux recevant un traitement concomitant par un concentré de complexe prothrombique, activé ou non, pourraient avoir un risque accru d'apparition d'effets thrombotiques en raison de leur affection sous-jacente ou du traitement concomitant.

En raison des risques de thromboembolie, **NiaStase**<sup>®</sup> devrait être administré avec prudence aux nouveau-nés, aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne, à ceux souffrant de maladies du foie, à ceux devant rester immobiles à la suite d'une chirurgie ou encore aux patients à risque de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée. Chez ces types de patients, les bienfaits potentiels de **NiaStase**<sup>®</sup> doivent donc être examinés en considérant les risques de thromboembolie.

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

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

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

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

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

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

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

Chaque emballage de **NiaStase**<sup>®</sup> contient un feuillet spécial d'instructions, intitulé « **Renseignements pour le consommateur** », destiné aux patients s'administrant le produit à domicile. Cet emballage contient également une notice à l'intention des professionnels de la santé, intitulée « **Renseignements pour le professionnel de la santé** ».

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

**NiaStase**<sup>®</sup> n'a fait l'objet d'aucun essai de carcinogénicité chronique. Les résultats découlant de deux essais de mutagénicité n'ont révélé aucun indice de pouvoir carcinogène pour **NiaStase**<sup>®</sup>. Voir TOXICOLOGIE.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser **NiaStase**<sup>®</sup> pendant la grossesse. Selon les données recueillies sur un nombre restreint de femmes enceintes, le rFVIIa n'entraîne aucun effet indésirable sur la grossesse et la santé du fœtus ou du nouveau-né. À ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'existe. Chez les animaux, aucun effet indésirable, direct ou indirect, sur la gestation, le développement de l'embryon, du fœtus ou du nouveau-né ainsi que sur la parturition n'a été démontré (voir TOXICOLOGIE). Chez les patientes à qui on a administré **NiaStase**<sup>®</sup> pendant ou après l'accouchement, les manifestations thrombotiques observées étaient : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, occlusion artérielle de la rétine et ischémie cérébrale. Durant cette période, les patientes présentent un risque accru de complications thrombotiques. On ignore dans quelle mesure le rFVIIa contribue à ces manifestations indésirables. Aucune action préventive spécifique ne peut être recommandée.

#### **Femmes qui allaitent**

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

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

On a démontré l'innocuité et l'efficacité de **NiaStase**<sup>®</sup> chez les groupes d'âge allant jusqu'à l'adolescence (jusqu'à l'âge de 16 ans). Lorsque la posologie de **NiaStase**<sup>®</sup> est établie en

fonction du poids, son efficacité et son innocuité semblent comparables chez les adultes et les patients pédiatriques. Les données disponibles, tirées d'essais cliniques et de la pharmacovigilance, témoignent d'une élimination plus rapide du facteur VII chez les enfants. Ces données sont toutefois insuffisantes pour justifier la recommandation de doses plus élevées pour ce groupe de patients. Voir également PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES.

### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

Les essais cliniques sur l'hémophilie ne comportaient pas de patients gériatriques.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

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

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

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

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

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients prenant **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé) sont les accidents thrombotiques, mais leur risque d'apparition après le traitement par **NiaStase**<sup>®</sup> est considéré comme faible chez les patients hémophiles avec inhibiteurs.

Les effets indésirables les plus fréquents pour l'indication approuvée de **NiaStase**<sup>®</sup> sont la fièvre, les réactions au site d'injection, les maux de tête, l'hypertension, l'hypotension, les nausées, les vomissements, les douleurs, l'œdème et les éruptions cutanées. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les patients traités par **NiaStase**<sup>®</sup> doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à détecter d'éventuels signes et symptômes d'une activation néfaste du système de coagulation ou d'une thrombose.

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques menés auprès de la population hémophile

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

Au cours d'essais cliniques menés auprès de 298 patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs et qui totalisaient 1939 épisodes hémorragiques, 182 effets indésirables avaient un lien de causalité possible ou inconnu avec **NiaStase**<sup>®</sup>. De ces effets indésirables, 21 étaient des effets indésirables graves ayant un lien de causalité possible ou inconnu avec le traitement administré à 14 patients, dont six sont décédés. Durant le programme clinique, on a documenté quatre épisodes de CIVD confirmée par des données cliniques ou des résultats de laboratoire chez des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs.

Dans les essais cliniques, la thrombogénicité n'a que rarement été associée à l'utilisation de **NiaStase**<sup>®</sup> (11 événements pour 1939 épisodes de traitement, soit une incidence inférieure à 1 %). On a signalé une thrombose chez deux des 298 patients hémophiles.

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

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

Dans un essai clinique comparant l'innocuité et l'efficacité de **NiaStase**<sup>®</sup> administré en bolus intraveineux à celles observées lors de sa perfusion durant et après une intervention chirurgicale pratiquée sur des hémophiles avec inhibiteurs, sept des 24 patients ont éprouvé des effets

indésirables graves (quatre du groupe bolus intraveineux et trois du groupe perfusion). Pour quatre de ces effets indésirables graves, le lien de causalité avec le traitement par le rFVIIa a été jugé probable ou possible (deux observations de diminution de la réponse thérapeutique dans chaque branche de traitement). Aucun décès n'est survenu durant la période de l'essai.

**Tableau 1 – Effets indésirables signalés dans  $\geq 1$  % des épisodes de traitement par NiaStase<sup>®</sup> ayant une association possible avec l'administration de NiaStase<sup>®</sup>**

<b>Système ou organe</b>	<b>Nombre d'effets indésirables signalés n = 1939 traitements (%)</b>
<b>Organisme entier</b>	(2)
Fièvre	16 (1)
<b>Plaquettes, saignement et coagulation</b>	(3)
Hémorragie, sans autre indication	15 (1)
Diminution du fibrinogène plasmatique	10 (1)
<b>Peau et système musculosquelettique</b>	(2)
Hémarthrose	14 (1)
<b>Système nerveux</b>	15 (1)
<b>Système cardiovasculaire</b>	18 (1)

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

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

## Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

**Tableau 2 – Changements des paramètres de la coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs**

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

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

**Tableau 3 – Changements des paramètres biochimiques chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs**

Paramètre	Changement*	N <sup>bre</sup> d'épisodes de traitement ayant entraîné un changement (%)	N <sup>bre</sup> total d'épisodes de traitement évalués
Phosphatase alcaline	De normal à élevé	14 (12)	112
Alanine-aminotransférase	De normal à élevé	12 (12)	102
Aspartate-aminotransférase	De normal à élevé	11 (10)	108
Lactico-déshydrogénase	De normal à élevé	8 (9)	85
Créatine	De normal à élevé	4 (3)	137

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

### **Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés volontairement après la commercialisation du produit dans une population de taille indéterminée. Il n'est donc pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet.

Selon les résultats de la pharmacovigilance, les effets indésirables du médicament sont rares (moins de 1 pour 1000 doses standard). Le tableau ci-dessous indique les taux d'effets indésirables, graves ou non, rapportés depuis la commercialisation et classés par système ou organe :

**Tableau 4 : Taux des effets indésirables observés depuis la commercialisation**

<b>Effets indésirables observés depuis la commercialisation</b>	
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Coagulation intravasculaire disséminée - Coagulopathie
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Nausées - Vomissements
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>	
Rares (> 1/10 000, < 1/1000)	- Réponse thérapeutique diminuée* - Fièvre - Réactions au site d'injection, telles que des ecchymoses et des enflures  *Un manque d'efficacité du traitement (réponse thérapeutique diminuée) a été observé. Il est essentiel que le schéma posologique de <b>NiaStase</b> <sup>®</sup> soit conforme à la posologie recommandée. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Réactions immunitaires, telles que des réactions anaphylactiques ou des réactions d'hypersensibilité
<b>Investigations</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Augmentation des D-dimères de la fibrine - Augmentation du complexe thrombine-antithrombine III - Augmentation de la troponine I et de la troponine T - Des anticorps anti-FVII n'ont été observés que chez des patients ayant un déficit en facteur VII. Il n'y a aucun rapport confirmé d'anticorps dirigés contre le facteur VII chez des patients hémophiles A ou B.
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Maux de tête - Paresthésie
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Éruptions cutanées, telles qu'une éruption, une éruption maculopapuleuse, de l'urticaire et du prurit.
<b>Troubles vasculaires</b>	
Très rares (< 1/10 000)	- Thrombose veineuse, notamment thrombose de la veine porte, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse sous-clavière, thrombose veineuse jugulaire, occlusion de la veine cave supérieure, thrombose veineuse rénale, thrombophlébite et thrombose veineuse d'un membre.  - Thromboembolie artérielle, notamment infarctus et

<b>Effets indésirables observés depuis la commercialisation</b>	
	<p>ischémie du myocarde, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, accident thrombotique cérébral, accident ischémique transitoire, thrombose d'une artère rénale et ischémie intestinale.</p> <p>- Thromboembolie artérielle et veineuse, notamment thrombose intracardiaque et thrombose.</p> <p>- Bouffées de chaleur</p> <p>On a signalé des incidents hémorragiques. <b>NiaStase</b><sup>®</sup> ne devrait pas précipiter une hémorragie, mais une hémorragie préexistante peut se poursuivre en cas d'efficacité insuffisante ou de schéma posologique sous-optimal.</p>

### **Signalement des effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie**

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

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

<b>Interactions médicamenteuses graves</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NiaStase</b><sup>®</sup> (eptacog alfa activé) ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.</li> <li>• On devrait éviter l'utilisation simultanée d'un concentré de complexe prothrombique, activé ou non.</li> </ul>

#### **Aperçu**

Le risque d'une interaction potentielle entre **NiaStase**<sup>®</sup> et des concentrés de facteur de coagulation n'est pas connu.

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

#### **Interactions médicament-médicament**

L'interaction de **NiaStase**<sup>®</sup> avec d'autres médicaments n'a pas été établie.

### Interactions médicament-aliment

L'interaction de **NiaStase**<sup>®</sup> avec des aliments n'a pas été établie.

### Interactions médicament-herbe médicinale

L'interaction de **NiaStase**<sup>®</sup> avec des herbes médicinales n'a pas été établie.

### Interactions médicament-examen de laboratoire

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

- Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et des troubles de la coagulation.
- On doit évaluer l'hémostase afin d'établir l'efficacité de **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé) et d'ajuster son schéma thérapeutique.
- **NiaStase**<sup>®</sup> doit être administré dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. Après la dose initiale de **NiaStase**<sup>®</sup>, d'autres injections peuvent être nécessaires. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la gravité de l'hémorragie, de l'intervention effractive ou de la chirurgie pratiquée.
- Chez les patients ayant un grave déficit congénital en FVII, le traitement de substitution par des doses de 15 à 30 µg/kg de **NiaStase**<sup>®</sup> à intervalles de 4 à 6 heures a permis de réduire considérablement ou de normaliser le temps de Quick. Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre le temps de Quick, le temps de céphaline activé et l'efficacité clinique de **NiaStase**<sup>®</sup>.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

**NiaStase**<sup>®</sup> ne doit être administré qu'en bolus intraveineux. Les recommandations quant à l'intervalle posologique, à la dose, à la fréquence et à la durée de l'administration de **NiaStase**<sup>®</sup> en tant qu'unique agent sont formulées plus bas. On ne doit pas utiliser les paramètres de la coagulation afin de mesurer l'efficacité de **NiaStase**<sup>®</sup>.

### Posologie de **NiaStase**<sup>®</sup>

Indication	Dose recommandée	Fréquence et durée
Épisodes hémorragiques	90 µg/kg*	<ul style="list-style-type: none"><li>• On recommande une dose initiale de 90 µg/kg.</li><li>• La dose peut varier en fonction de la gravité de l'hémorragie (voir l'intervalle posologique*).</li><li>• Administrer toutes les deux heures, jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée.</li><li>• S'il est nécessaire de continuer le traitement, on peut</li></ul>

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

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

### **Reconstitution**

On doit effectuer la reconstitution en suivant les directives suivantes :

- Toujours utiliser des techniques aseptiques.
- Amener **NiaStase**<sup>®</sup> (poudre lyophilisée, blanche) et la quantité voulue de diluant (eau stérile pour injection, USP – sans agent de conservation) à la température ambiante, mais pas au-delà de 37 °C (98,6 °F).
- La quantité voulue de diluant correspondant à la quantité de **NiaStase**<sup>®</sup> est la suivante :

### **Produits parentéraux**

<b>Format de la fiole (mg)</b>	<b>Volume de diluant à ajouter à la fiole (mL)*</b>	<b>Concentration de rFVIIa après reconstitution (mg/mL)</b>
1,2	2,2	0,6
2,4	4,3	0,6
4,8	8,5	0,6

\* Eau stérile pour injection offerte sur le marché, sans agents de conservation.

- Retirer le capuchon de la fiole de **NiaStase**<sup>®</sup> et celui de la fiole de diluant afin d'exposer la partie centrale des bouchons de caoutchouc. Nettoyer les bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et les laisser sécher avant l'utilisation.
- Tirer sur le piston d'une seringue stérile (à laquelle est fixée une aiguille stérile) pour y introduire de l'air.
- Injecter l'air dans la fiole contenant l'eau stérile pour injection (diluant).

- Aspirer le diluant et l'injecter dans la fiole de **NiaStase**<sup>®</sup> par le centre du bouchon de caoutchouc (la fiole de **NiaStase**<sup>®</sup> n'est pas sous vide).
- Faire tourner délicatement la fiole de **NiaStase**<sup>®</sup> jusqu'à dissolution complète de la poudre. La solution reconstituée est incolore. Ne pas secouer la fiole afin d'éviter la formation de « mousse ».

Après la reconstitution avec le volume approprié de diluant, chaque fiole contient 30 kUI/mL (0,6 mg/mL).

### **Administration**

On doit administrer la solution immédiatement après ou dans les trois heures suivant la reconstitution. Jeter toute solution inutilisée. Ne pas conserver la solution **NiaStase**<sup>®</sup> dans les seringues. **NiaStase**<sup>®</sup> doit être administré en bolus intraveineux et ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte. Il est nécessaire d'inspecter visuellement les produits parentéraux pour y déceler toute particule ou changement de couleur avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Effectuer l'administration en suivant les directives suivantes :

- Toujours utiliser des techniques aseptiques.
- Tirer sur le piston d'une seringue stérile (à laquelle est fixée une aiguille de transfert stérile) pour introduire de l'air dans la seringue.
- Insérer l'aiguille dans la fiole de solution **NiaStase**<sup>®</sup>. Injecter l'air dans la fiole, puis aspirer la solution dans la seringue.
- Retirer l'aiguille de transfert de la seringue et la jeter; fixer une aiguille à injection intraveineuse convenable et procéder à l'administration.

### **SURDOSAGE**

Aucun essai clinique n'a porté sur les toxicités limitant la dose de **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé).

Voici des exemples de patients victimes de surdosage accidentel. Un patient atteint d'hémophilie B (âgé de 16 ans, pesant 68 kg) a reçu une dose de 352 µg/kg, tandis qu'un patient atteint d'hémophilie A (âgé de 2 ans, pesant 14,6 kg) a reçu des doses allant de 24 µg/kg à 986 µg/kg durant cinq jours consécutifs. Aucune complication n'a été signalée pour ces deux cas. Enfin, l'administration d'une dose de 800 µg/kg et de huit doses de 400 µg/kg à un patient ayant un déficit congénital en FVII (nouveau-né de sexe féminin, âgé de 7 semaines et pesant 3 kg) a été suivie par l'apparition d'anticorps dirigés contre le FVII. On n'a signalé aucune complication thrombotique secondaire aux surdosages.

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

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

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Pharmacodynamique

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

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

### Pharmacocinétique

Des études des paramètres pharmacocinétiques de doses uniques de **NiaStase**<sup>®</sup> (17,5, 35 et 70 µg/kg) ont permis de constater une cinétique linéaire. L'activité coagulante du FVII a été mesurée dans le plasma avant l'administration et durant une période de 24 heures après l'administration de **NiaStase**<sup>®</sup>.

Le volume de distribution de **NiaStase**<sup>®</sup> correspondait à deux ou trois fois le volume de plasma. Les volumes de distribution apparents médians à l'état d'équilibre et à la phase d'élimination étaient, respectivement, de 106 et 122 mL/kg chez des hémophiles ne présentant pas d'hémorragie et de 103 et 121 mL/kg chez des hémophiles présentant une hémorragie. La clairance médiane était de 31 mL/kg/h chez les hémophiles ne saignant pas et de 33 mL/kg/h durant les épisodes hémorragiques des hémophiles qui saignaient. L'élimination de **NiaStase**<sup>®</sup> a été mesurée à l'aide du temps moyen de séjour et de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ). Chez les hémophiles ne présentant pas de saignement, la médiane du temps moyen de séjour était de 3,4 heures et la  $t_{1/2}$  médiane, de 2,9 heures. Comparativement à ces résultats, l'élimination a semblé plus rapide durant les épisodes hémorragiques, où la médiane du temps moyen de séjour était de 3 heures et la  $t_{1/2}$  médiane, de 2,3 heures. La récupération plasmatique médiane *in vivo* a été de 46 % au cours des épisodes non hémorragiques et de 43 % au cours des épisodes hémorragiques.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

### **Température**

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

Ne pas congeler.

Ne pas conserver la solution **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé) dans une seringue.

### **Lumière**

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

### **Autres considérations**

Les fioles ne doivent pas être utilisées après la date de péremption. **NiaStase**<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Chaque fiole de solution **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé) doit être utilisée dans les trois heures suivant sa reconstitution.

**Tableau 5 – Période et conditions d'entreposage recommandées pour NiaStase<sup>®</sup>**

<b>Teneur</b>	<b>Durée de conservation / entreposage</b>	<b>Après reconstitution / entreposage*</b>
1,2 mg/fiole	36 mois / entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière	24 heures / 25 °C ou entre 2 et 8 °C
2,4 mg/fiole	36 mois / entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière	24 heures / 25 °C ou entre 2 et 8 °C
4,8 mg/fiole	36 mois / entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière	24 heures / 25 °C ou entre 2 et 8 °C

\* La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. Du point de vue microbiologique, chaque fiole de solution **NiaStase**<sup>®</sup> doit être utilisée dans les trois heures suivant sa reconstitution.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé) est offert sous forme de poudre lyophilisée blanche, en fioles à usage unique. Chaque emballage contient une fiole. Le nombre de milligrammes et de milliers d'unités internationales est indiqué sur l'étiquette de la façon suivante :

- 1,2 mg par fiole (60 kUI/fiole);
- 2,4 mg par fiole (120 kUI/fiole);
- 4,8 mg par fiole (240 kUI/fiole).

**NiaStase**<sup>®</sup> contient les ingrédients non médicinaux suivants :

- chlorure de sodium (3 mg/mL);
- chlorure de calcium dihydraté (1,5 mg/mL);
- glycyglycine (1,3 mg/mL);
- polysorbate 80 (0,1 mg/mL);
- mannitol (30 mg/mL).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### *Substance pharmaceutique*

Dénomination commune :	eptacog alfa activé
Nom chimique :	Facteur VII de coagulation recombinant activé
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$ , environ 50 kD
Formule structurale :	Polypeptide composé de 406 acides aminés. Le rFVIIa est la forme à double chaîne du rFVII produite par un clivage du lien peptidique situé entre les acides aminés en positions 152 et 153. Les deux chaînes sont reliées par une liaison disulfure simple.  La molécule est glycosylée au niveau des acides aminés en positions 52, 60, 145 et 322, avec $\gamma$ -carboxylation des acides glutamiques résiduels ( $\gamma$ -carboxylation partielle en position 35).
Propriétés physicochimiques :	
Description :	La poudre pour injection est un produit lyophile blanc et la préparation reconstituée, une solution transparente.
Point isoélectrique :	À un pH de 6,0 à 6,7  1 kUI équivaut à 1000 unités internationales (UI).

#### *Caractéristiques du produit*

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

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

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

### ESSAIS CLINIQUES

Cinq essais adéquats et bien contrôlés (se reporter au tableau 6) ainsi que plusieurs études de soutien ont fourni une quantité substantielle de données probantes sur l'efficacité de **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé). Dans ces essais, des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs ont reçu un traitement par **NiaStase**<sup>®</sup> pour différents types d'épisodes hémorragiques et pour l'hémostase au cours d'interventions chirurgicales. Les taux d'efficacité de **NiaStase**<sup>®</sup> sont exposés dans le tableau 8.

Ces résultats sur l'efficacité concordent avec ceux obtenus au cours des essais cliniques de soutien (se reporter au tableau 7) portant sur **NiaStase®**.

Les propriétés pharmacocinétiques de **NiaStase®** ont été mesurées à l'aide du dosage du FVIIa dans un essai clinique mené auprès de 12 patients pédiatriques et de 5 patients adultes. La relation de proportionnalité avec la dose, établie pour les doses à l'étude de 90 et de 180 µg par kg de poids corporel, s'est révélée conforme aux résultats obtenus antérieurement avec des doses plus faibles (17,5 à 70 µg par kg de poids corporel). La clairance moyenne était environ 50 % plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes (78 par rapport à 53 mL kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>), alors que la demi-vie terminale moyenne a été établie à 2,3 heures dans les deux groupes. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 196 mL kg<sup>-1</sup> chez les patients pédiatriques comparativement à 159 mL kg<sup>-1</sup> chez les adultes.

### Données démographiques et plan des essais

**Tableau 6 – Patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs ayant participé aux essais cliniques adéquats et bien contrôlés**

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

N° de l'étude	Plan de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de patients	N <sup>bre</sup> d'épisodes hémorragiques	Critère d'évaluation de l'efficacité
		Durant l'intervention et les jours 1 à 5 : 90 µg/kg toutes les 2 h; Jours 6 à 10 : 90 µg/kg toutes les 4 h;  <b>Groupe perfusion continue</b> Jours 1 à 5 : 50 µg/kg/h; jours 6 à 10 : 25 µg/kg/h			

**Tableau 7 – Patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs ayant participé aux études de soutien sur l'efficacité**

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

**Tableau 8 – Taux d'efficacité de NiaStase®**

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

- Le temps de saignement prolongé chez les rats traités par la warfarine a été totalement normalisé par une dose de 195 µg/kg de rFVIIa et partiellement normalisé par une dose de 39 µg/kg. Cette normalisation était associée à la normalisation du temps de Quick et à une modeste réduction du temps de céphaline activé.

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

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

Une étude menée sur des lapins afin d'examiner la coagulation à la suite de l'administration de 100 µg/kg de **NiaStase**<sup>®</sup> en association avec de l'acide tranexamique n'a révélé aucune interaction sur les paramètres de la coagulation.

## TOXICOLOGIE

### Carcinogénèse et mutagenèse

Des études menées *in vitro* (c.-à-d. sur des lymphocytes humains cultivés) et *in vivo* (c.-à-d. test du micronoyau de souris) ont permis de mesurer l'activité clastogène de **NiaStase**<sup>®</sup> (eptacog alfa activé). Aucune de ces études n'a indiqué une activité clastogène de **NiaStase**<sup>®</sup>. Aucune étude de mutation génique (p. ex. test d'Ames) n'a été réalisée avec **NiaStase**<sup>®</sup>.

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

### Toxicité aiguë

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

### Toxicité à long terme

Tableau 9 – Études de toxicité à long terme menées sur des animaux

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

## RÉFÉRENCES

1. Arkin *et al.* Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. *Hemostasis* 1998;28:92-98
2. Baudo F, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Somaini G, de Cataldo F. The continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with factor VIII inhibitors activates the coagulation and fibrinolytic systems without clinical complications. *Thromb Res.* 2000;99:21-24
3. Diness V, Bregengaard C, Erhardtson E, Hedner U. Recombinant human Factor VIIa (rFVIIa) in a rabbit stasis model *Thrombosis Research*, 1992; 67 (2): 233-241
4. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost.* 1997;78:1463-67
5. Hedner, U.: Dosing and Monitoring NovoSeven® Treatment, *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 102-108
6. Ingerslev J. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in haemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26:425-432
7. Ingerslev J, Feldstedt M, Sindet-Pedersen S. Control of haemostasis with recombinant factor VIIa in patients with inhibitor to factor VIII. *Lancet* 1991; 338:831-832
8. Kenet G *et al.* Treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia and an inhibitor: comparison of two treatment protocols with recombinant activated factor VII: *Blood Coag Fibrinol* 2000; 11 (suppl. 1):35-38
9. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, *et al.* Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven) in hemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemostas* 1998;80:912-918
10. Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:638-648
11. Lusher JM. Acute haemarthroses: The benefits of early versus late treatment with recombinant activated factor VII. *Blood Coag Fibrinol* 2000; 11 (Suppl. 1): S45-S49
12. Lusher JM. Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur j Haematol* 1998; 61 (Suppl 63): 7-10
13. Lusher JM. Recombinant activated factor VII for treatment of intramuscular haemorrhages: a comparison of early and late treatment. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9 (Suppl 1): S111-S114
14. Lusher JM. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII or IX inhibitors. *Haemostasis* 1996;26(Suppl 1):124-130

15. Lusher JM, Roberts HR, Davignon C, *et al.* Randomized, double-blind comparison of two dose levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in hemophilia A & B patients with and without inhibitors. *Hemophilia* 1998; 4(6):790-798
16. Mayer, S.A., *et al.* Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage, *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 777-785
17. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99:542-547
18. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, Balerdi B, Lorenzo JI, Senent ML, Aznar I, Carceller S, Sanz MA. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol* 2001; 114(1):174-6
19. Nicolaisen EM, Glazer S, Hansen LL, Hedner U, Poulsen F. Immunological Aspects of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) in Clinical Use. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 76:200-204
20. O'Connell N, McMahon C, Smith J, *et al.* Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high responding inhibitors. *Br J Haematol* 2002; 116:632-635
21. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998; 9 Suppl. 1: S115 -S118
22. Santagostino E *et al.* Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with FVIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2001; 86:954-958
23. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK *et al.* Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in hemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998;80:773-778
24. Telgt DSC, Macik BG, McCord DM, Monroe DM, Roberts HR. Mechanism by which recombinant factor VIIa shortens the APTT: Activation of factor X in the absence of tissue factor. *Thrombosis Research*, 1989; 56 (5): 603-09

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **NiaStase<sup>®</sup>** **(eptacog alfa activé)**

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

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Raison d'utiliser ce médicament**

**NiaStase<sup>®</sup>**, ou eptacog alfa activé, est mieux connu sous le nom de facteur VII de coagulation humain recombinant activé (rFVIIa). **NiaStase<sup>®</sup>** est un facteur de coagulation produit au moyen de technologies de recombinaison de l'ADN. **NiaStase<sup>®</sup>**, ou rFVIIa, est dépourvu de toute composante du plasma humain, ce qui élimine toute possibilité de contamination par le sang. **NiaStase<sup>®</sup>** est utilisé pour le traitement des épisodes hémorragiques (notamment le traitement et la prévention des épisodes qui surviennent pendant ou après une intervention chirurgicale) chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec des inhibiteurs des facteurs VIII ou IX, respectivement.

##### **Effets de ce médicament**

**NiaStase<sup>®</sup>** est un médicament qui agit en activant la coagulation du sang là où il y a un saignement afin de prévenir ou d'éliminer toute hémorragie.

##### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser NiaStase<sup>®</sup>**

###### **Grossesse et allaitement**

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

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

###### **Ingrédient médicinal**

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

###### **Ingrédients non médicinaux importants**

Chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium.

###### **Formes posologiques**

**NiaStase<sup>®</sup>** est offert sous forme de poudre lyophilisée en fioles de 1,2 mg (60 kUI), de 2,4 mg (120 kUI) et de 4,8 mg (240 kUI). La poudre lyophilisée contenue dans une fiole est reconstituée (dissoute) avec de l'eau stérile pour injection, USP.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

##### **Mises en garde et précautions importantes**

- Bien qu'inconnue, l'importance du risque d'apparition de caillots après l'administration de **NiaStase<sup>®</sup>** est présumée faible. Il est possible que vous risquiez plus de développer des caillots dans votre sang si vous avez subi une

lésion par écrasement, si vous avez une infection du sang, si vous présentez un durcissement des artères ou si des caillots ont tendance à se former dans votre sang. Si c'est le cas, communiquez avec votre centre de traitement de l'hémophilie ou votre médecin.

- Les patients ayant un déficit en facteur VII de coagulation sanguine peuvent avoir une réaction allergique à **NiaStase**<sup>®</sup>.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser **NiaStase**<sup>®</sup> si :

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

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Des interactions de **NiaStase**<sup>®</sup> avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. Avant d'utiliser **NiaStase**<sup>®</sup>, communiquez à votre médecin les noms des médicaments que vous prenez.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**NiaStase**<sup>®</sup> est offert en trois teneurs différentes. Assurez-vous d'avoir la teneur prescrite par votre médecin. Utilisez toujours une technique aseptique lorsque vous injectez **NiaStase**<sup>®</sup>. Suivez, par exemple, les instructions figurant dans les sections « Préparer l'injection » et « Procéder à l'injection ». Amenez la poudre **NiaStase**<sup>®</sup> et la quantité voulue de diluant (eau stérile pour injection, USP – sans agent de conservation) à la température ambiante, mais sans dépasser 37 °C (98,6 °F). Vous pouvez y parvenir en tenant les fioles dans vos mains pendant quelques minutes.

Les volumes de diluant (eau stérile pour injection, USP – sans agent de conservation)

à utiliser avec chaque teneur de **NiaStase**<sup>®</sup> sont les suivants :

- 1,2 mg (60 kUI) par fiole : ajoutez 2,2 mL d'eau stérile pour injection, USP;
- 2,4 mg (120 kUI) par fiole : ajoutez 4,3 mL d'eau stérile pour injection, USP;
- 4,8 mg (240 kUI) par fiole : ajoutez 8,5 mL d'eau stérile pour injection, USP.

#### Préparer l'injection



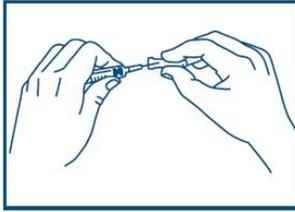
1. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau avant de commencer.



2. Tenez les fioles dans vos mains pour les amener à la température ambiante.



3. Enlevez les capuchons, nettoyez les bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez-les sécher avant l'utilisation.



- Fixez une aiguille à une seringue stérile et enlevez le capuchon protecteur de l'aiguille.



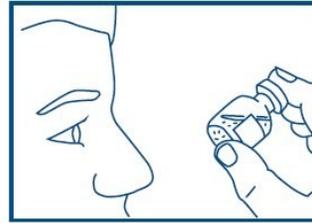
- Faites pénétrer de l'air dans la seringue et injectez-le dans la fiole contenant l'eau stérile pour injection.



- Aspirez l'eau et injectez-la dans la fiole contenant la poudre.

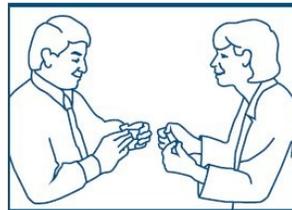


- Faites tourner doucement la fiole jusqu'à dissolution complète en une solution incolore. N'agitez pas la fiole afin d'éviter la formation de mousse.



- Vérifiez si la solution de la fiole contient des particules ou est colorée. Si le mélange est coloré ou contient des particules, ne l'utilisez pas. Téléphonez à votre centre de traitement de l'hémophilie ou à votre médecin.

### Procéder à l'injection



- Injectez **NiaStase**<sup>®</sup> en suivant les instructions de votre centre de traitement de l'hémophilie ou de votre médecin. Ne conservez pas la solution **NiaStase**<sup>®</sup> dans une seringue. Utilisez-la dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution.



- Jetez la solution inutilisée et l'aiguille dans un contenant approprié.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Il est possible que vous ayez une rougeur au site de l'injection. Ceci est normal. Cependant, communiquez **immédiatement** avec votre centre de traitement de l'hémophilie ou votre médecin si vous avez des symptômes plus graves, comme ceux-ci : urticaire, démangeaisons,

oppression dans la poitrine, respiration sifflante ou tout autre symptôme inhabituel.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Rougeur au site d'injection	✓		
Peu fréquent	Urticaire		✓	
	Démangeaisons		✓	
	Oppression dans la poitrine			✓
	Respiration sifflante			✓
	Effets inhabituels		✓	
	Persistance de l'hémorragie		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu pendant le traitement par **NiaStase**<sup>®</sup>, communiquez avec votre médecin.

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

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves ou inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir été victime d'une réaction grave ou inattendue, vous pouvez en informer Santé Canada par :

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

Courriel : [cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

Courrier ordinaire :

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

*REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie.*

### COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Réfrigérez **NiaStase**<sup>®</sup>, mais ne le congelez pas.

Conservez **NiaStase**<sup>®</sup> dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Utilisez chaque fiole de **NiaStase**<sup>®</sup> dans les trois heures qui suivent la reconstitution de la solution.

N'utilisez pas **NiaStase**<sup>®</sup> après la date de péremption imprimée sur la boîte et sur l'étiquette de la fiole.

Ne conservez pas la solution **NiaStase**<sup>®</sup> dans une seringue.

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

## PLUS D'INFORMATION

Pour de plus amples renseignements, consultez le feuillet « *Renseignements pour le professionnel de la santé* ».

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

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, **Novo Nordisk Canada Inc.**, au 1-800-465-4334.

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

Dernière révision : avril 2007