

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **HELIXATE<sup>®</sup> FS**

Facteur antihémophilique (recombinant)

*Formulé avec du sucrose*

Injection intraveineuse, 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 UI/flacon

Facteur de coagulation

Fabriqué par :

Bayer HealthCare LLC  
100 Bayer Boulevard, Whippany  
New Jersey  
07981 États-Unis

Date de révision : 5 juin 2014

Date d'approbation : 4 juillet 2014

Importé et distribué par :  
CSL Behring Canada, Inc.  
55 rue Metcalfe, bureau 1460  
Ottawa (Ontario)  
K1P 6L5

Numéro de contrôle de la présentation : 175403

© 2014, CSL Behring Canada, Inc.

® HELIXATE est une marque déposée de CSL Behring L.L.C.

## **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.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	11
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	28
TOXICOLOGIE.....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>34</b>

## HELIXATE® FS

Facteur antihémophilique (recombinant)

*Formulé avec du sucre*

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Information sommaire sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 UI/flacon	Sucrose Glycine Histidine Chlorure de calcium Chlorure de sodium Polysorbate 80 <i>Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>.</i>

#### DESCRIPTION

HELIXATE® FS est un concentré en poudre stérile, stable, purifié et apyrogène fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]) est indiqué pour le traitement de l'hémophilie classique (hémophilie A); caractérisée par une diminution de l'activité d'un facteur plasmatique de coagulation, le facteur VIII (FVIII). HELIXATE FS permet de remplacer temporairement le facteur de coagulation manquant afin d'arrêter ou de prévenir les saignements, ou afin d'effectuer des chirurgies d'urgence ou électives chez les personnes atteintes d'hémophilie.

L'utilisation régulière de HELIXATE FS à des fins prophylactiques est indiquée pour :

- la prévention d'épisodes hémorragiques spontanés ainsi que pour la prévention des dommages articulaires chez les enfants ne présentant pas de dommages articulaires préexistants (veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES : Prophylaxie chez les patients pédiatriques** de la partie II de la présente Monographie de produit);
- la prévention ou la réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes atteints d'hémophilie A (veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES : Prophylaxie chez les patients adultes** de la partie II de la présente Monographie de produit).

Puisque HELIXATE FS présente une activité biologique comparable à d'autres préparations de FVIII, il s'administre de la même façon que HELIXATE (facteur antihémophilique [recombinant]), y compris pour le traitement des saignements chez certains patients présentant des inhibiteurs du FVIII. Les patients ayant développé des inhibiteurs au cours des études cliniques portant sur HELIXATE ont continué de répondre au traitement lorsque les titres des inhibiteurs étaient inférieurs à 10 unités Bethesda (UB) par ml. En présence d'un inhibiteur, la posologie du FVIII varie. La posologie ne peut être déterminée qu'en fonction de la réponse clinique et du taux de FVIII circulant après le traitement (veuillez consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

HELIXATE FS ne contient pas de facteur de von Willebrand et, par conséquent, n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand.

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les études cliniques portant sur HELIXATE FS ne comportaient pas suffisamment de personnes âgées de 65 ans et plus afin qu'il soit possible de déterminer si elles répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes. Toutefois, selon les données cliniques sur l'administration de HELIXATE et d'autres préparations de FVIII, aucune différence n'a été observée entre les patients plus jeunes et les patients âgés. Chez les personnes âgées comme chez les autres, il faut individualiser la dose de HELIXATE FS.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

HELIXATE FS convient aux patients pédiatriques. Deux études portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été menées chez des enfants de moins de 4 ans (n=60) n'ayant jamais ou pas souvent reçu de traitement.

## CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux protéines de souris ou de hamster.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions

Il est possible que des anticorps circulants qui neutralisent le FVIII se développent pendant le traitement des patients atteints d'hémophilie A (veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Immunitaire**)

### Généralités

HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]) est destiné au traitement des troubles hémorragiques causés par un déficit en FVIII. Il est nécessaire de confirmer l'existence du déficit avant d'administrer HELIXATE FS.

La prudence s'impose lors de la reconstitution, de l'administration du produit et de la manipulation du dispositif d'administration et des aiguilles. La transmission de virus, y compris le VIH (SIDA) et le virus de l'hépatite, est possible en cas de piqûre avec une aiguille souillée par du sang. En cas de blessure, il faut consulter immédiatement un médecin. Il faut disposer des aiguilles, après un usage unique, dans un contenant prévu à cet effet. Dans un contenant approprié, disposez du matériel ayant servi à l'administration ainsi que toute solution de HELIXATE FS reconstitué n'ayant pas été utilisée.

Les personnes atteintes d'hémophilie qui présentent des facteurs de risque ou des maladies cardiovasculaires peuvent être assujetties au même risque de développer des complications cardiovasculaires que les patients non atteints d'hémophilie lorsque la coagulation a été normalisée par un traitement avec le FVIII.

Les infections liées au cathéter peuvent être observées lorsque HELIXATE FS est administré au moyen de dispositifs d'accès veineux centraux (DAVC). Ces infections n'ont pas été associées au produit lui-même.

## **Carcinogénèse et mutagénèse**

Pour obtenir des renseignements à ce sujet, veuillez consulter la rubrique **TOXICOLOGIE : Cancérogénicité/Mutagénèse** figurant dans la PARTIE II de la présente Monographie de produit.

## **Immunitaire**

Il est possible que des anticorps circulants qui neutralisent le FVIII se développent pendant le traitement des patients atteints d'hémophilie A. Le développement d'inhibiteurs est particulièrement courant chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie grave au cours des premières années du traitement ou chez les patients de tout âge qui ont reçu peu de traitement au FVIII par le passé. Néanmoins, des inhibiteurs peuvent se développer à tout moment pendant le traitement d'un patient atteint d'hémophilie A. Chez les patients recevant des préparations de FVIIIr, y compris le FVIIIr-FS, il est important de surveiller l'apparition d'anticorps dirigés contre le FVIIIr au moyen d'observations cliniques et d'essais de laboratoire appropriés conformément aux recommandations du centre où le patient est traité pour son hémophilie. Lors d'une étude clinique portant sur l'administration continue lors de chirurgies, l'héparine a été utilisée afin de prévenir les thrombophlébites au niveau du site de perfusion, tout comme pour tout autre type de perfusion intraveineuse à long terme.

Parmi les patients traités avec des préparations de facteur antihémophilique, on a signalé dans des articles scientifiques des cas d'hypotension, d'urticaire et d'oppression thoracique en association avec des réactions d'hypersensibilité. On a signalé de très rares cas de réactions anaphylactiques et allergiques en association avec l'emploi de la préparation précédente de HELIXATE (facteur antihémophilique [recombinant]), surtout chez les patients très jeunes ou chez les patients qui avaient déjà réagi à d'autres préparations de FVIII (veuillez consulter la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES: Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). Les réactions anaphylactiques graves nécessitent un traitement d'urgence immédiat accompagné de mesures de réanimation, telles que l'administration d'épinéphrine et d'oxygène.

Au cours d'études cliniques, HELIXATE FS a été administré pour le traitement de saignements chez 37 patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de traitement et chez 23 patients pédiatriques n'ayant pas souvent reçu de traitement (la période minimale de traitement étant définie comme correspondant à 4 jours ou moins de traitement). Les épisodes de saignement ont été réprimés à l'aide d'une ou deux perfusions de FVIIIr-FS. Dans l'ensemble, des inhibiteurs se sont développés chez 9 des 60 patients (15 %). Parmi ceux-ci, on comptait 5 des 37 patients (14 %) n'ayant jamais reçu de traitement et 4 des 23 patients (17 %) n'ayant pas souvent reçu de traitement avec HELIXATE FS. Six des 60 patients (10 %) présentaient un titre supérieur à 10 UB et 3 des 60 patients (5 %) présentaient un titre inférieur à 10 UB. La valeur médiane des jours de traitement lors de la détection de la présence d'inhibiteurs chez ces patients était de 9 jours (intervalle : 3 à 18 jours). (1,2)

La valeur médiane des jours de traitement au cours des études cliniques était de 114 jours (intervalle : 4 à 478 jours). Quatre des 5 patients n'ayant pas atteint 20 jours de traitement avant la fin de l'étude ont atteint cette valeur au cours des suivis. Un de ces patients présentait un titre faible d'inhibiteurs. Le cinquième patient fut perdu de vue.

### **Développement d'anticorps dirigés contre les protéines de souris et de hamster**

Des analyses visant à détecter une séroconversion due à la présence de protéines de souris et de hamster ont été effectuées chez tous les patients étudiés. Aucun patient n'a développé d'anticorps dirigés contre ces protéines après le début de l'étude et aucune réaction allergique grave liée aux protéines animales n'a été associée aux perfusions de FVIIIr-FS. Bien qu'aucune réaction de ce genre n'ait été observée, il y a lieu d'avertir le patient de la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité aux protéines de souris et de hamster, et de lui décrire les premiers signes d'une telle réaction (p. ex. urticaire localisée ou généralisée, respiration sifflante et hypotension). Le cas échéant, le patient doit interrompre l'utilisation du produit et communiquer avec son médecin.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Aucune étude sur les effets de HELIXATE FS sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si HELIXATE FS peut porter atteinte au fœtus, lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou entraver la reproduction chez l'humain. HELIXATE FS ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages l'emportent nettement sur les risques potentiels. Puisque cette maladie touche presque exclusivement les personnes de sexe masculin, aucun sujet de sexe féminin n'a été inclus dans les études cliniques.

#### **Femmes qui allaitent**

HELIXATE FS ne doit être administré pendant l'allaitement que si les avantages l'emportent nettement sur les risques potentiels.

#### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les études cliniques sur HELIXATE FS ne comportaient pas suffisamment de personnes âgées de 65 ans et plus afin qu'il soit possible de déterminer si elles répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes. Toutefois, selon les données cliniques sur l'administration de HELIXATE et d'autres préparations de FVIII, aucune différence n'a été observée entre les patients plus jeunes et les patients âgés. Chez les personnes âgées comme chez les autres, il faut individualiser la dose de HELIXATE FS.

## **Pédiatrie (< 18 ans)**

HELIXATE FS convient aux patients pédiatriques. Deux études portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été menées chez des enfants de moins de 4 ans (n=60) n'ayant jamais reçu de traitement ou n'ayant pas souvent reçu de traitement. Selon une étude publiée par Barnes et coll. (3), la clairance du FVIII est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, ce qui a pour effet de diminuer le rétablissement de l'activité du FVIII. Ces différences de clairance et du rétablissement de l'activité du FVIII s'expliquent par des différences au niveau de la pharmacocinétique. Cette information devrait être prise en considération lors du dosage ou du suivi des taux du FVIII chez cette population (veuillez consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Considérations posologiques** ainsi que la rubrique **ESSAIS CLINIQUES** de la partie II de la présente Monographie de produit).

## **Surveillance et essais de laboratoire**

Plus que tout autre élément, l'effet clinique de HELIXATE FS permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Il peut être nécessaire d'administrer une dose de HELIXATE FS plus élevée que la dose prévue pour obtenir des résultats cliniques satisfaisants. Si la dose calculée ne permet pas de porter le FVIII au taux visé, ou si le saignement ne cesse pas après l'administration de la dose calculée, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur circulant. Sa présence doit être confirmée et son taux mesuré en effectuant les essais de laboratoire appropriés. En présence d'un inhibiteur, la dose nécessaire de FVIIIr-FS est extrêmement variable et ne peut être déterminée qu'en fonction de la réponse clinique au traitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables à un médicament**

Au cours des études cliniques menées chez des patients ayant déjà été traités, 451 effets indésirables ont été signalés au cours de 24,936 perfusions (1,8 %). Seuls 24 effets indésirables chez 13 patients ont été considérés comme étant au moins vaguement reliés à l'administration du FVIIIr-FS (0,1 % relativement au nombre de perfusions). Lors d'études cliniques menées auprès de 73 patients ayant déjà reçu des traitements, un patient présentait des taux préexistants d'inhibiteurs. Chez les 72 autres patients, lesquels ont été suivis sur une période de plus de 4 ans, aucun inhibiteur de novo n'a été observé.



**Tableau 2 – Effets indésirables reliés à l’administration de HELIXATE FS, à d’autres produits de FVIII ou de protéines administrées par voie parentérale observés chez les patients ayant déjà reçu des traitements**

Systèmes, classes, organes	Nombre de patients ayant subi un effet indésirable (%)	Effet indésirable par perfusion (%)
Effets indésirables	(Nombre total de patients = 73)	(Nombre total de perfusions = 24936)
<b>Troubles généraux et réactions au site d’administration</b>		
Réactions au site d’injection	3 (4,1)	0,01
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruptions cutanées, prurit	6 (8,2)	0,02

Au cours des études cliniques menées auprès de patients pédiatriques n’ayant jamais ou pas souvent reçu de traitement, 726 effets indésirables ont été rapportés au cours de 9389 perfusions (7,7 %). Ceux-ci incluaient également le développement d’inhibiteurs, complication prévue, observé chez 9 patients (veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Immunitaire**).

**Tableau 3 – Effets indésirables reliés à l’administration de HELIXATE FS, à d’autres produits de FVIII ou de protéines administrées par voie parentérale observés chez les patients n’ayant jamais ou pas souvent reçu de traitement**

Systèmes, classes, organes	Nombre de patients ayant subi un effet indésirable (%)	Effet indésirable par perfusion (%)
Effets indésirables	(Nombre total de patients = 61)	(Nombre total de perfusions = 9389)
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>		
Inhibition du FVIII	9 (15)*	N/A
<b>Troubles généraux et réactions au site d’administration</b>		
Réactions au site d’injection	4 (6,6)	0,04
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruptions cutanées, prurit	10 (16,4)	0,01

\* Le dénominateur pour la formation de novo d’inhibiteur est de 60, car un patient avait un inhibiteur préexistant.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

La plupart des réactions énumérées ci-dessous ont été identifiées au cours de la période précédant la commercialisation de HELIXATE FS. Étant donné que ces réactions sont rapportées de façon volontaire et proviennent d’une population de taille indéterminée, il n’est pas toujours possible d’estimer de façon fiable leur fréquence ou d’établir une relation de causalité avec la prise du médicament.

Parmi les patients traités avec HELIXATE FS, des cas de réactions allergiques et d'hypersensibilité graves (pouvant inclure les symptômes suivant : un œdème facial, des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, une chute de la pression sanguine, des nausées, de l'érythème, une agitation, un souffle court, une tachycardie, une sensation de serrement thoracique, des fourmillements et des vomissements) ont été rapportés, particulièrement chez les patients en bas âge ou chez les patients qui ont déjà eu des réactions à d'autres préparations de FVIII.

Lors d'études approfondies de post-enregistrement menées avec HELIXATE FS et impliquant plus de 1 000 patients, il a été observé ce qui suit : moins de 0,2 % des patients ayant déjà reçu des traitements ont développé des inhibiteurs de novo. Dans un sous-ensemble, correspondant à moins de 20 jours de traitement lors du début de l'étude, moins de 11 % des patients ont développé des inhibiteurs de novo.

Les registres disponibles rapportent des taux d'inhibiteur dans la gamme de 28 à 38% pour les produits de FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A sévère n'ayant jamais reçu de traitement.

**Tableau 4 – Effets indésirables au médicament observés après la commercialisation de HELIXATE FS**

Systemes, classes, organes	Effet indésirable
Troubles du système sanguin et lymphatique	Inhibition du facteur VIII
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés*	Prurit, urticaire, éruptions cutanées
Troubles généraux et réactions au site d'administration*	Réaction au site d'administration
	Pyrexie
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique, autres signes et symptômes d'hypersensibilité
Troubles du système nerveux	Paragangliome

\* Un patient a possiblement rapporté plus d'un effet indésirable.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicament-médicament**

HELIXATE FS est une version recombinante du FVIII, une protéine humaine physiologique. Aucune interaction du FVIII avec d'autres médicaments n'a été établie, outre celles déjà connues avec les autres protéines de coagulation.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les préparations à base d'herbes médicinales.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

Ce médicament n'a pas d'effets connus sur les essais de laboratoire.

### **Effet du médicament sur le mode de vie**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été observé.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

L'activité du FVIIIr-FS que contient chaque flacon de HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]), déterminée par une méthode de dosage en une étape, est exprimée en unités internationales et apparaît sur l'étiquette. Le produit reconstitué doit être administré par voie intraveineuse par injection directe avec une seringue. Ce produit doit être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution. Il est recommandé d'employer le dispositif d'administration muni d'une tubulure de type « microbore » qui est fourni dans l'emballage afin de réduire au minimum les pertes reliées à l'adsorption et à la rétention de liquide. HELIXATE FS ne doit pas être mélangé à tout autre produit médical ou à toute autre solution pour perfusion.

Selon une étude publiée par Barnes et coll. (3), la clairance du FVIII est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, ce qui a pour effet de diminuer le rétablissement de l'activité du FVIII. Ces différences de clairance et du rétablissement de l'activité du FVIII s'expliquent par des différences au niveau de la pharmacocinétique. Cette information devrait être prise en considération lors du dosage ou du suivi des taux du FVIII chez cette population.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

Les posologies présentées ci-dessous sont données à titre indicatif. Il est important de noter que la dose de HELIXATE FS nécessaire pour réaliser l'hémostase doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient, de l'ampleur du déficit en facteur VIII, de la gravité de l'hémorragie, de la présence d'inhibiteurs et du taux plasmatique de FVIII visé. Il est souvent essentiel de mesurer le taux plasmatique de FVIII tout au long du traitement.

Plus que tout autre élément, l'effet clinique de HELIXATE FS permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Il peut être nécessaire d'administrer une dose de HELIXATE FS plus élevée que la dose prévue afin d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants.

Lors d'une étude clinique chez 14 patients adultes souffrant d'hémophilie A grave ( $\leq 1$  % FVIII:C) subissant une opération majeure, il a été démontré que HELIXATE FS peut être perfusé de façon continue lors d'interventions chirurgicales (pré- et postopératoires). Au cours de cette étude, l'héparine a été utilisée afin de prévenir les thrombophlébites au niveau du site de perfusion, tout comme pour tout autre type de perfusion intraveineuse à long terme. Afin de calculer la vitesse de perfusion initiale, la clairance peut être obtenue en réalisant une courbe de décroissance avant l'opération, ou en utilisant la valeur d'une population moyenne (3,0 – 3,5 ml/h/kg) et en ajustant ensuite la vitesse en conséquence :

Vitesse d'infusion (en UI/kg/h) = Clairance (en ml/h/kg) x taux plasmatique désiré de FVIII (en UI/ml)

Les études sur la perfusion continue ainsi que les études de stabilité in vitro et clinique ont été réalisées à l'aide d'une pompe ambulatoire munie d'un réservoir en polychlorure de vinyle (PVC). HELIXATE FS contient une faible quantité de polysorbate 80, utilisé comme excipient, qui est connu pour accroître le taux d'extraction du di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) présent dans le PVC. Ceci devrait être pris en considération lors de l'administration de HELIXATE FS en perfusion continue (veuillez consulter la rubrique **Reconstitution : Pour l'administration sous forme de perfusion continue**).

Si la dose calculée ne permet pas de porter le FVIII au taux visé, ou si le saignement ne cesse pas après l'administration de la dose calculée, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur circulant. Sa présence doit être confirmée et son taux mesuré en effectuant les essais de laboratoire qui conviennent. En présence d'un inhibiteur, la dose nécessaire de FVIIIr-FS est extrêmement variable et ne peut être déterminée qu'en fonction de la réponse clinique au traitement.

Certains patients dont le titre d'inhibiteurs est faible ( $< 10$  UB) peuvent être traités avec succès par le FVIIIr-FS sans qu'il en résulte une augmentation anamnétique du titre d'inhibiteurs. Il faut évaluer le taux plasmatique du facteur VIII ainsi que la réponse clinique au traitement pour s'assurer que le patient y répond bien. L'administration d'autres produits, tels que les complexes de facteur IX, le facteur antihémophilique d'origine porcine, le facteur VIIa recombinant ou de protéine procoagulante activée, peut être nécessaire chez des patients présentant des réponses anamnestiques au traitement par le FVIII et/ou des titres d'inhibiteurs élevés.

### **Calcul de la dose**

Pour calculer l'augmentation in vivo (en %) du taux plasmatique de FVIII, il faut multiplier la dose du FVIIIr-FS par kilogramme de poids corporel (UI/kg) par 2 %. Ce calcul a été établi d'après des observations cliniques faites par Abildgaard et coll. (4) et est illustré par les exemples ci-dessous.

**Équation 1 – Calcul de la dose de HELIXATE FS (Augmentation attendue du taux de FVIII [%])**

$$\text{Augmentation attendue du taux de FVIII (\%)} = \frac{(\text{nbre d'unités administrées}) \times 2\% / \text{UI} / \text{kg}}{\text{poids corporel (kg)}}$$

$$\text{Exemple d'un adulte pesant 70 kg : } \frac{1400 \text{ UI} \times 2\% / \text{UI} / \text{kg}}{70 \text{ kg}} = 40\%$$

**Équation 2 – Calcul de la dose de HELIXATE FS (Dose nécessaire)**

$$\text{Dose nécessaire (UI)} = \frac{(\text{poids corporel [kg]} \times (\text{augmentation désirée du taux de FVIII [\%]}))}{2\% / \text{UI} / \text{kg}}$$

$$\text{Exemple d'un enfant pesant 15 kg : } \frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\% / \text{UI} / \text{kg}} = 750 \text{ UI requises}$$

La dose nécessaire pour assurer l'hémostase dépend du type et de la gravité de l'épisode de saignement, évalués selon les lignes directrices générales présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 – Dose nécessaire pour assurer l'hémostase**

Type d'hémorragie	Taux plasmatique de FVIII produisant un effet thérapeutique	Posologie nécessaire pour maintenir le taux plasmatique thérapeutique
<b>Hémorragie légère</b> (hémorragie superficielle ou de survenue récente, hémorragie dans une articulation)	20 - 40 %	10 à 20 UI/kg  Administer une autre perfusion si le saignement persiste.
<b>Hémorragie moyenne ou grave (4)</b> (hémorragie dans un muscle, hémorragie dans la cavité buccale, hémarthrose certaine, traumatisme connu)	30 - 60 %	15 à 30 UI/kg  Administer au besoin une autre perfusion 12 à 24 heures plus tard.
<b>Chirurgie</b> (intervention chirurgicale mineure)		

**Tableau 5 – Dose nécessaire pour assurer l'hémostase**

Type d'hémorragie	Taux plasmatique de FVIII produisant un effet thérapeutique	Posologie nécessaire pour maintenir le taux plasmatique thérapeutique
<p><b>Hémorragie grave ou constituant un danger de mort</b> (hémorragie intracrânienne, intraabdominale ou intrathoracique, saignement gastro-intestinal, hémorragie dans le système nerveux central, dans l'espace rétropharyngien ou rétropéritonéal ou dans la gaine du muscle iliopsoas)</p>	80 - 100 %	<p>Dose initiale de 40 à 50 UI/kg</p> <p>Administrer ensuite 20 à 25 UI/kg toutes les 8 à 12 heures.</p>
<b>Fractures</b>		
<b>Traumatisme crânien</b>		
<p><b>Chirurgie</b> (interventions chirurgicales majeures)</p>	~100 %	<p>a) Administration sous forme d'un bolus</p> <p>Administrer une dose de 50 UI/kg avant l'intervention. Vérifier que le taux de FVIII est ~100 % avant l'intervention.</p> <p>Administrer d'autres perfusions au besoin, d'abord à toutes les 6 à 12 heures, et pendant 10 à 14 jours, jusqu'à guérison complète.</p> <p>b) Administration sous forme de perfusion continue</p> <p>Augmenter l'activité plasmatique du facteur VIII avant la chirurgie à l'aide d'un bolus, puis suivre immédiatement avec une perfusion continue (en UI/h/kg) en ajustant la vitesse de perfusion en fonction de la clairance quotidienne du patient et le niveau plasmatique désiré de facteur VIII. La perfusion continue devrait être d'une durée d'au moins 7 jours.</p>

### **Prophylaxie**

Des préparations de FVIII peuvent être administrées régulièrement pour prévenir le saignement, comme le signalent Nilsson et coll. (5,6). Chez les patients pédiatriques, la dose recommandée pour un traitement prophylactique régulier est de 25 UI/kg de poids corporel tous les deux jours

(7). Chez les adultes, la dose recommandée pour un traitement prophylactique systématique est de 25 UI/kg de poids corporel trois fois par semaine.

### ***Tolérance immunitaire***

De fortes doses de préparations de FVIII ont été administrées à des patients afin d'entraîner une tolérance immunitaire au FVIII, celles-ci ont mené à la disparition de l'activité inhibitrice envers le FVIII. Les médecins traitants ne s'entendent actuellement pas sur ce qui constitue le schéma thérapeutique optimal.

### **Administration**

Pour connaître les détails sur les précautions en lien avec l'administration, veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités**.

### ***Débit de perfusion***

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques, incluant des patients âgés de 0 à 68 ans, indiquent que la dose entière est administrée en un temps médian de 5 minutes. Cependant, le débit de perfusion doit être adapté aux besoins du patient.

HELIXATE FS peut être administré en perfusion continue. La vitesse de perfusion doit être ajustée en fonction de la clairance et du taux plasmatique désiré de facteur VIII. Au cours d'une étude clinique réalisée chez 14 patients adultes souffrant d'hémophilie A grave ( $\leq 1\%$  FVIII:C) subissant une intervention chirurgicale majeure, l'intervalle de vitesses de perfusion pour HELIXATE FS était de 0,2 à 3,6 ml/h.

À titre d'exemple, pour un patient pesant 75 kg et présentant une clairance de 3 ml/h/kg, la vitesse de perfusion initiale serait de 3 UI/h/kg afin d'obtenir un taux plasmatique en facteur VIII de 100 %. La vitesse de perfusion en ml/h peut être calculée en multipliant la vitesse de perfusion, en UI/h/kg, par le résultat de la division du poids corporel (en kilogramme) par la concentration de la solution de HELIXATE FS en UI/ml.

**Tableau 6 – Calcul de la vitesse de perfusion en fonction de la clairance et du taux plasmatique désiré de facteur VIII**

	Taux plasmatique désiré de facteur VIII	Vitesse de perfusion (en UI/h/kg)	Vitesse de perfusion pour un patient de 75 kg (en ml/h)		
			Concentrations de la solution de FVIIIr		
Clairance : 3 ml/h/kg			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
			100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25
60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34	
40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225	

Lors d'interventions chirurgicales présentant des saignements et des dommages tissulaires importants, des vitesses de perfusion plus élevées peuvent être nécessaires. Les vitesses de perfusion subséquentes devraient être calculées en fonction des taux plasmatiques actuels de facteur VIII et de la clairance recalculée chaque jour suivant l'opération à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Clairance} = \text{vitesse de perfusion} / \text{taux plasmatique actuel de facteur VIII}$$

## **Reconstitution**

### ***Produits parentéraux***

HELIXATE FS en poudre ne devrait être reconstitué qu'avec le diluant (2,5 ou 5,0 ml d'eau stérile pour préparations injectables) et le nécessaire de transvasement fournis dans l'emballage. La reconstitution et la dilution de HELIXATE FS devraient être réalisées conformément aux bonnes pratiques courantes, particulièrement en ce qui concerne l'asepsie.

Si l'un des composants de l'emballage est ouvert ou endommagé, ne pas utiliser ce composant. Examiner à l'œil nu afin de déceler toute particule et toute décoloration potentielles avant l'administration. Ne pas utiliser HELIXATE FS si vous remarquez des particules ou de la turbidité dans la solution. Le produit reconstitué doit être filtré avant l'administration afin d'éliminer des particules potentiellement présentes dans la solution. Le filtrage est réalisé à l'aide d'un adaptateur Mix2Vial. Après reconstitution, le produit doit être utilisé dans les 3 heures.

Toujours travailler sur une surface propre et se laver les mains avant de procéder aux étapes suivantes :

1. Réchauffer à la température ambiante (sans dépasser 37 °C) les flacons scellés de HELIXATE FS et de son diluant.
2. Déposer, sur une surface plane, les flacons de HELIXATE FS, de diluant ainsi que le nécessaire de transvasement Mix2Vial™.
3. Enlever les capuchons en plastique et nettoyer, à l'aide d'une solution aseptique, le bouchon de caoutchouc de chacun des flacons. Laisser sécher les bouchons avant d'ouvrir l'emballage du nécessaire de transvasement Mix2Vial.

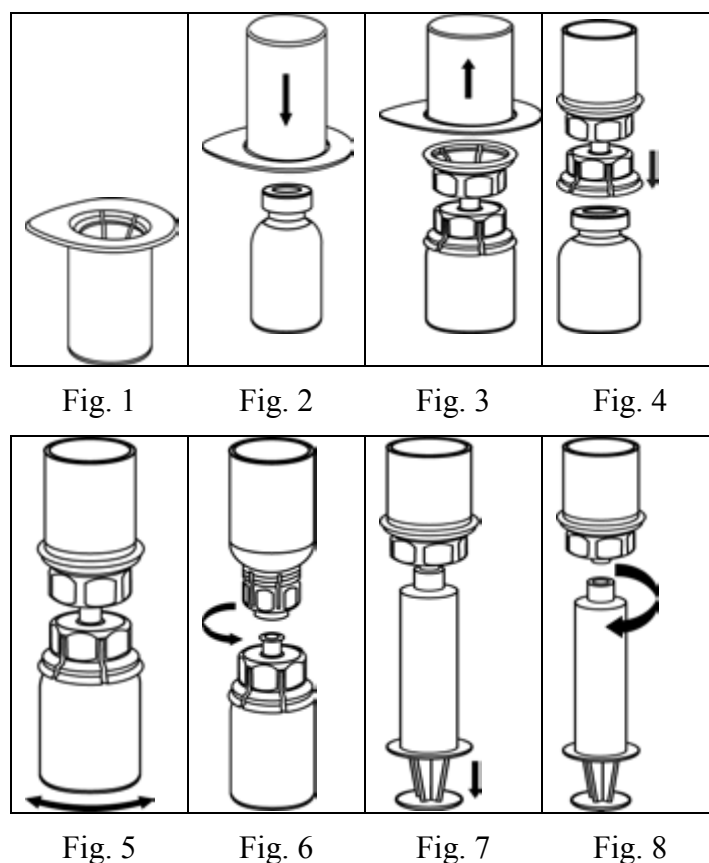


4. Ouvrir l'emballage de Mix2Vial en enlevant l'opercule (Fig. 1). Garder Mix2Vial dans son emballage transparent. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre Mix2Vial, en le gardant dans son emballage, et fixer la partie bleue de ce dernier au capuchon du flacon de diluant (Fig. 2).
5. Retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve Mix2Vial en prenant garde de ne retirer que l'emballage et non le nécessaire de transvasement Mix2Vial (Fig. 3).
6. Avec le flacon de HELIXATE FS reposant de façon stable, inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le nécessaire de transvasement, et fixer la partie transparente de Mix2Vial au bouchon du flacon de HELIXATE FS (Fig. 4). Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de HELIXATE FS.
7. Tout en gardant les flacons de diluant et de HELIXATE FS reliés l'un à l'autre, faire tourner doucement le flacon de HELIXATE FS afin de s'assurer que le produit est complètement dissout (Fig. 5). Ne pas agiter le flacon.
8. À l'aide d'une main, tenir la partie transparente du nécessaire de transvasement Mix2Vial et de l'autre, tenir la partie bleue de Mix2Vial. Dévisser les deux parties du nécessaire de transvasement (Fig. 6).
9. Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de HELIXATE FS à la verticale, visser la seringue au nécessaire Mix2Vial. Injecter l'air contenu dans la seringue dans le flacon de HELIXATE FS. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le tout et aspirer le concentré dans la seringue en tirant lentement sur le piston de la seringue (Fig. 7).
10. Une fois que le concentré a été transféré dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston orienté vers le bas) et dévisser la seringue du nécessaire de transvasement Mix2Vial (Fig. 8).

#### **Pour l'administration sous forme de bolus**

11. Fixer la seringue au nécessaire d'administration (inclus dans l'emballage) utilisant une tubulure de type « microbore ». L'utilisation d'un nécessaire d'administration n'étant pas muni d'une tubulure « microbore » peut entraîner une rétention importante de la solution dans le nécessaire d'administration.
12. Si le même patient doit recevoir plus d'un flacon de HELIXATE FS, le contenu de deux flacons peut être aspiré dans une même seringue avant de la fixer au nécessaire d'administration. Il faut utiliser un nécessaire de transvasement Mix2Vial, non utilisé, différent pour chaque flacon.
13. Examiner la solution à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration.

**Figure 1 – Procédure de reconstitution**



**Tableau 7 – Reconstitution des produits pour usage parentéral**

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par ml
250 UI	2,5 ml	2,5 ml	100 UI/ml
500 UI	2,5 ml	2,5 ml	200 UI/ml
1 000 UI	2,5 ml	2,5 ml	400 UI/ml
2 000 UI	5,0 ml	5,0 ml	400 UI/ml
3 000 UI	5,0 ml	5,0 ml	600 UI/ml

### Pour l'administration sous forme de perfusion continue

Reconstituez HELIXATE FS conformément aux étapes 1 à 10 ci-dessus. La perfusion continue de HELIXATE FS doit se faire à l'aide d'une pompe à perfusion pouvant administrer une solution de façon continue, ainsi qu'accommoder de petits volumes et de faibles vitesses de

perfusion. Il est recommandé de respecter les instructions d'ordre technique émises par le fabricant de la pompe ainsi que ses recommandations quant aux instruments et appareils compatibles avec ladite pompe. Le réservoir de la pompe devrait être rempli de façon aseptique; ce dernier ainsi que la tubulure d'administration devraient être changés au moins toutes les 24 heures. Au cours d'études in vitro, il a été démontré que le produit reconstitué à des fins de perfusion continue est stable, à une température inférieure ou égale à 30 °C dans des sacs en polychlorure de vinyle (PVC), pour une période de 24 heures. Ceci devrait être pris en considération si l'on ne prévoit pas administrer le produit par perfusion continue immédiatement après sa reconstitution. Lors d'une étude clinique chez 14 patients adultes souffrant d'hémophilie A grave ( $\leq 1$  % FVIII:C) subissant une intervention chirurgicale majeure, une faible quantité d'héparine a été ajoutée à la solution perfusée (concentration finale de 5 U/ml) afin de prévenir les thrombophlébites au niveau du site de perfusion.

Afin de déterminer la vitesse de perfusion, veuillez vous référer au tableau 6.

**Note :** Une fois reconstitué avec 2,5 ml ou 5,0 ml d'eau stérile pour préparations injectables, HELIXATE FS ne devrait pas être dilué davantage.

## **SURDOSAGE**

Aucun symptôme de surdosage n'a été signalé.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Veuillez consulter la rubrique **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**.

### **Pharmacodynamique**

Le temps de thromboplastine partielle est prolongé chez les personnes atteintes d'hémophilie. La mesure du temps de thromboplastine partielle est un essai in vitro conventionnel servant à déterminer l'activité du facteur VIII. Le traitement avec HELIXATE FS rétablit le temps de thromboplastine partielle tout au long de la durée d'action d'une dose efficace.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique a d'abord été étudiée chez 35 patients atteints d'hémophilie A grave. (8)

#### ***Absorption***

Sans objet. HELIXATE FS est administré directement dans la circulation sanguine par injection intraveineuse.

### ***Distribution***

Il n'y a pas eu d'études spécifiques sur la distribution. Toutefois, après l'administration de HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]), on a observé une décroissance exponentielle en deux phases du pic d'activité du facteur VIII, de façon semblable à ce qui a été observé avec le FVIII dérivé du plasma. HELIXATE FS se lie à sa protéine de transport naturelle, le facteur de von Willebrand (vWF), et est surtout confiné à l'espace vasculaire.

### ***Métabolisme***

HELIXATE FS est métabolisé en même temps qu'il exerce son activité biologique lors de l'activation de la cascade de la coagulation.

### ***Excrétion***

Après l'administration de HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]), il y a eu une décroissance exponentielle en deux phases du pic d'activité du facteur VIII et la demi-vie terminale moyenne a été d'environ 15 heures, ce qui est semblable à celle du FVIII dérivé du plasma, qui est d'environ 13 heures. Les données concernant la demi-vie du FVIIIr-FS n'avaient pas changé après 24 semaines de traitement exclusif, ce qui indique que le médicament était toujours efficace et qu'il ne semblait pas y avoir d'inhibition du FVIII.

### **Durée de l'effet**

La durée de l'effet varie et dépend de chaque patient, de la gravité du saignement et de la situation clinique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]) doit être conservé au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Il est possible de conserver la poudre lyophilisée à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 12 mois, dans le cadre d'un traitement à domicile par exemple. Si le produit n'est pas conservé au réfrigérateur, il faut noter la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur et inscrire la nouvelle date de péremption sur l'emballage et sur le flacon. La nouvelle date de péremption se situera 12 mois après la date où le flacon a été sorti du réfrigérateur ou jusqu'à la date de péremption qui figurait déjà sur l'étiquette, selon la première des deux dates. Une fois que le produit est entreposé à la température ambiante, il ne doit pas être retourné au réfrigérateur. Ne pas congeler. Ne pas exposer à une lumière intense et conserver la poudre lyophilisée dans l'emballage jusqu'à son utilisation.

Une fois reconstitué, le produit devrait être utilisé immédiatement (dans les 3 heures suivant sa reconstitution) lorsqu'il est prévu de l'administrer par injection directe. Pour l'administration en perfusion continue, la stabilité a été démontrée pour une période de 24 heures à 30°C dans des sacs en polychlorure de vinyle (PVC).

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]) est offert dans des flacons à usage unique. L'emballage contient également une quantité suffisante d'eau stérile pour préparations injectables (USP), un nécessaire de transvasement Mix2Vial™ ainsi qu'un nécessaire d'administration utilisant une tubulure de type « microbore ». La teneur réelle du produit est indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon même.

**Tableau 8 – Formats des flacons de HELIXATE FS**

Activité approximative du FVIII	Posologie	Diluant
250 UI	L-Low	2,5 ml
500 UI	M-Mid	2,5 ml
1 000 UI	H-High	2,5 ml
2 000 UI	U-Ultra-High	5,0 ml
3 000 UI	MH-Max-High	5,0 ml

Chaque flacon de HELIXATE FS contient le nombre d'unités internationales (UI) de FVIIIr indiqué sur l'étiquette. Selon les normes de l'Organisation mondiale de la santé relatives au facteur de coagulation VIII humain, une unité internationale équivaut approximativement au niveau d'activité du facteur VIII contenu dans 1 ml d'un pool de plasma humain frais. Reconstitué selon les directives, le produit final contient la quantité indiquée d'ingrédients non médicaux énumérés au tableau 9.

**Tableau 9 – HELIXATE FS ingrédients non médicaux**

Ingrédients non médicaux	Flacons de 250 UI, 500 UI et 1 000 UI	Flacons de 2 000 UI et 3 000 UI
Sucrose	0,9-1,3 %	0,9-1,2 %
Glycine	21-25 mg/ml	20-24 mg/ml
Histidine	18-23 mM	17-22 mM
Calcium	2-3 mM	1,9-2,9 mM
Sodium	27-36 mEq/l	26-34 mEq/l
Chlorure	32-40 mEq/l	31-38 mEq/l
Polysorbate 80	64-96 µg/ml	64-96 µg/ml

Le produit ne contient aucun agent de conservation. HELIXATE FS doit être administré par voie intraveineuse.

## **PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre : HELIXATE® FS

Nom chimique : Facteur antihémophilique (recombinant)

#### **Caractéristiques du produit**

HELIXATE FS est fabriqué à partir de cellules rénales de hamsters nouveau-nés dans lesquelles on a introduit le gène du facteur VIII (FVIII) humain. Le milieu de culture des cellules rénales de hamsters nouveau-nés utilisé au cours de la fabrication contient une solution de protéines plasmatiques humaines et de l'insuline recombinante, mais aucune protéine d'origine animale. Aucune protéine d'origine humaine ou animale, telle l'albumine, n'est ajoutée au cours des étapes de purification et de préparation de HELIXATE FS.

HELIXATE FS est une glycoprotéine hautement purifiée constituée de plusieurs peptides, dont un de 80 kD et diverses formes de la sous-unité de 90 kD.

Des études visant à mieux comprendre la structure glucidique du FVIIIr ont démontré que tant le FVIII plasmatique que le FVIIIr contiennent principalement des chaînes de sucres à teneur élevée en mannose et des chaînes formées de glucides complexes.

#### **Inactivation des virus**

En plus des méthodes classiques de purification, telles la chromatographie échangeuses d'anions et la chromatographie d'immunoaffinité à anticorps monoclonaux et autres étapes chromatographiques, le processus de purification du FVIIIr comprend également une étape d'inactivation virale efficace faisant appel à un solvant/détergent.

#### **Inactivation des prions**

De plus, le procédé de fabrication a été étudié pour sa capacité à diminuer la virulence d'un modèle expérimental de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). On considère que cet agent expérimental est un bon modèle pour les agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) et la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Plusieurs des étapes individuelles, de production et de la préparation de la matière première, impliquées dans la fabrication de HELIXATE FS ont fait preuve d'une capacité à réduire la virulence de cet agent expérimental de l'EST. Parmi les étapes de fabrication responsables de la diminution de la virulence on compte la séparation de la fraction II+III lors de la préparation de la solution de

protéines plasmatiques humaines (6,0 log<sub>10</sub>) et la chromatographie sur colonne échangeuse d'anions lors de la préparation de HELIXATE FS (3,6 log<sub>10</sub>). Ces études fournissent une assurance raisonnable quant à la capacité du processus de fabrication à éliminer de façon efficace les petites quantités potentielles d'agents de la CJD/vCJD qui pourraient se retrouver dans la matière première.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Patients ayant déjà reçu des traitements**

#### **Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai**

En tout, au cours d'études se déroulant en Europe et en Amérique du Nord, 73 patients âgés de 12 à 59 ans qui étaient atteints d'hémophilie A grave et ayant déjà reçu d'autres préparations de FVIII recombinant ou dérivé du plasma ont été traités avec le FVIIIr-FS sur une période allant jusqu'à 54 mois. Au total, 24 924 perfusions (soit 45 millions d'unités) de FVIIIr-FS ont été administrées pendant ces études. Un total de 5 684 épisodes de saignement ont été traités au cours de ces études. La plupart des épisodes de saignements (92,7 %) ont été traités avec succès par une ou deux perfusions. La dose médiane des perfusions était d'environ 32,5 et 29,6 UI/kg par perfusion pour l'Europe et l'Amérique du Nord respectivement. Au cours des études, 76 % des perfusions ont été administrées à titre prophylactique. Trente patients ont reçu le FVIIIr-FS dans le cadre de 41 interventions chirurgicales (dont 16 mineures et 25 majeures). L'hémostase a été satisfaisante dans tous les cas. Un des 73 patients a commencé l'étude en ayant un inhibiteur préexistant. À part ce patient, aucun patient ne développa d'inhibiteurs (1, 8, 9).

Pour obtenir d'autres détails, veuillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** de la partie I de la présente Monographie de produit.

#### **Résultats d'étude**

Ces deux études ont démontré que l'efficacité de HELIXATE FS était comparable à celle de HELIXATE. HELIXATE FS a été associé à un excellent profil d'efficacité lorsqu'il a été utilisé pour le traitement des patients atteints d'une hémophilie A.

### **Patients n'ayant jamais ou pas souvent reçu de traitements**

Au cours d'essais cliniques complétés, HELIXATE FS a été utilisé pour le traitement d'épisodes de saignements chez des patients naïfs (n'ayant jamais reçu de traitement) et des patients n'ayant pas souvent reçu de traitements. Trente-sept patients naïfs et 24 patients n'ayant pas souvent été traités ont reçu 9 419 perfusions de HELIXATE FS correspondant à un total de 7,5 millions d'UI. La période de suivi des patients allait jusqu'à 3,1 années et la durée d'exposition médiane était de 115 jours. En tout, 1 047 épisodes de saignements ont été traités de façon efficace avec une ou deux perfusions de FVIIIr-FS dans 88,1 % des cas. Au total, 29 interventions chirurgicales ont été réalisées chez 23 patients. L'hémostase était satisfaisante dans tous les cas. Un de ces 61 patients commença l'étude en ayant un inhibiteur préexistant. À part ce patient, 9

patients sur 60 (15 %) développèrent un inhibiteur après une durée d'exposition médiane de 7 jours (intervalle : 2-16 jours) (1,2).

### **Prophylaxie chez les patients pédiatriques**

Soixante-cinq jeunes garçons âgés de moins de 30 mois, atteints d'hémophilie A grave (taux plasmatique en FVIII  $\leq$  2 UI/dl) et présentant des articulations normales, ainsi que des antécédents d'hémorragies inférieurs à 3 hémorragies dans la même articulation, ont été suivis sur une période de 5 ans au cours d'une étude clinique prospective, ouverte, contrôlée, randomisée et multicentrique (7). Les patients ont reçu soit 25 UI/kg de poids corporel tous les deux jours (traitement prophylactique; n=32), soit au moins trois doses totalisant 80 UI/kg au moment où le saignement a eu lieu (traitement épisodique amélioré; n=33). Les objectifs primaires de cette étude comprenaient l'étendue des dommages articulaires, évalués par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par radiographie, ainsi que la fréquence des saignements (saignements articulaires et autres saignements).

Les dommages articulaires, détectés à l'aide de l'IRM ou des rayons X, au niveau de la cheville, du genou et du coude (c.-à-d. les articulations de référence) étaient statistiquement et significativement ( $P=0,002$ ) moins importants chez les sujets ayant reçu le traitement prophylactique (7 %) comparativement à ceux qui ont reçu un traitement épisodique (42 %). Les sujets qui ont reçu le traitement épisodique amélioré présentaient un risque 6,29 fois plus élevé de subir des dommages articulaires comparativement aux sujets ayant reçu le traitement prophylactique.

Le taux moyen d'hémorragies au niveau des articulations de référence chez les sujets recevant le traitement épisodique amélioré était de 4,89 saignements par année alors que celui des sujets recevant le traitement prophylactique était de 0,63 saignement par année ( $p < 0,001$ ). Trois sujets (9 %) recevant le traitement épisodique amélioré présentèrent des hémorragies périodiques mettant leur vie en danger comparativement à aucune chez les sujets recevant le traitement prophylactique ( $p = 0,238$ ).

Trois sujets recevant le traitement prophylactique développèrent un titre élevé d'inhibiteur comparativement à aucun chez les sujets recevant le traitement épisodique amélioré. Bien que la plupart des inhibiteurs détectés présentaient de faibles titres et qu'ils étaient de nature passagère, l'incidence globale du développement d'inhibiteurs chez les sujets n'ayant pas, ou peu, reçu de traitement au FVIII était de 13 % pour les deux groupes de sujets. Ceci est comparable à une incidence de 15 % mesurée lors d'un essai clinique antérieur contrôlé et randomisé (1).

### **Prophylaxie chez les patients adultes**

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée de 3 ans, multicentrique, ouverte, prospective, avec groupes parallèles et répartition aléatoire, l'effet d'un traitement prophylactique régulier en comparaison à un traitement sur demande avec HELIXATE FS sur la fréquence des saignements et les hémorragies articulaires a été évalué chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A grave (taux de facteur FVIII  $< 1$  UI/dL) (10).



À l'issue d'une répartition aléatoire effectuée selon un rapport 1:1, 84 patients ayant déjà reçu des traitements âgés de 15 à 50 ans (âge moyen de 30,6 ans) ont été traités avec HELIXATE FS suivant un schéma prophylactique standard (25 UI/kg trois fois par semaine) ou suivant un schéma sur demande. La dose prophylactique pouvait être augmentée de 5 UI/kg/perfusion après les années 1 et 2, jusqu'à un maximum de 35 UI/kg/perfusion. Au départ, les caractéristiques (p. ex., démographie et état de la maladie) étaient semblables dans les deux groupes de traitement. Pour l'ensemble des 84 patients, le nombre médian de saignements survenus au cours de l'année précédant l'enregistrement à l'étude était de 18.

Après un suivi médian d'environ 1,7 an, on a analysé le paramètre d'évaluation primaire, c.-à-d. la fréquence des saignements, dans la population en intention de traiter. Comparativement au traitement sur demande, la prophylaxie régulière a entraîné une diminution statistiquement significative et cliniquement significative des saignements ( $p < 0,0001$ ) ainsi que de certains autres paramètres ayant trait au saignement (voir le [Tableau 10](#)). La fréquence annuelle médiane des saignements (nombre de saignements/sujet/année) s'est établie à 28 dans le groupe de traitement sur demande et à 0 dans le groupe de la prophylaxie régulière. Chacun des 42 patients faisant partie du groupe de traitement sur demande a présenté au moins une manifestation hémorragique, tandis que seulement 21 des 42 patients du groupe de la prophylaxie ont présenté une manifestation hémorragique. Chez les patients ayant présenté au moins une manifestation hémorragique, le temps médian écoulé avant le premier événement a été de 3,3 jours dans le groupe de traitement sur demande et de 87,9 jours dans le groupe de la prophylaxie.

Vingt-deux patients du groupe de la prophylaxie (52 %) et un patient du groupe de traitement sur demande (2 %) n'ont subi aucune manifestation hémorragique (définie comme un saignement spontané ou résultant d'un traumatisme), et 12 patients sous traitement prophylactique (29 %) et 1 patient sous traitement sur demande (2 %) n'ont présenté qu'un ou deux saignements.

Une réduction de 94 % de la fréquence annuelle moyenne des saignements a été observée: 30,52 saignements/sujet/année dans le groupe de traitement sur demande par rapport à 1,98 saignement/sujet/année dans le groupe de la prophylaxie. Chez les patients ayant reçu le traitement prophylactique, la fréquence des saignements a été 16,1 fois moins élevée que chez les patients sous traitement sur demande. Par ailleurs, une réduction de 93 % de la fréquence annuelle médiane des hémorragies articulaires a été observée: 24,15 saignements/sujet/année dans le groupe traité sur demande et 1,69 saignement/sujet/année dans le groupe sous traitement prophylactique.

Comparativement au traitement sur demande par HELIXATE FS, le traitement prophylactique a permis de réduire considérablement le saignement, peu importe les caractéristiques initiales retenues, notamment l'âge, les antécédents de saignement et la présence ou l'absence d'articulations cibles (voir le [Tableau 11](#)). Notamment, la fréquence annuelle médiane des saignements dans le groupe de patients âgés de plus de 30 ans traités sur demande était de 25, tandis qu'elle s'est établie à 0 chez les patients du même groupe d'âge recevant le traitement prophylactique.

**Tableau 10– Résumé des saignements selon le type – Population en intention de traiter**

		<b>Sur demande N = 42</b>	<b>Prophylaxie N = 42</b>
Nombre de saignements totaux <sup>a</sup>	Médiane	54,5	0
	Somme	2214	175
Nombre annualisé de saignements (comprenant les saignements totaux <sup>a</sup> + inconnus + autres)	Moyenne	32,3	2,3
	Écart-type	19,3	4,9
	Médiane	31,5	0,3
	Min	1,9	0,0
	Max	84,5	21,2
Nombre annualisé de saignements spontanés	Moyenne	19,7	1,1
	Écart-type	16,5	2,6
	Médiane	16,3	0,0
	Min	0,0	0,0
	Max	66,9	11,6
Nombre annualisé de saignements traumatiques	Moyenne	10,8	0,9
	Écart-type	14,3	2,5
	Médiane	6,4	0,0
	Min	0,0	0,0
	Max	79,5	14,8
Nombre annualisé de saignements articulaires	Moyenne	24,2	1,7
	Écart-type	17,1	4,2
	Médiane	21,2	0,0
	Min	0,0	0,0
	Max	66,9	17,8

<sup>a</sup> Saignements totaux = saignements spontanés + saignements traumatiques

**Tableau 11 – Fréquence annuelle des saignements dans l'ensemble et en fonction des caractéristiques initiales**

		Sur demande			Prophylaxie		
		N	Médiane	% de sujets n'ayant eu aucun saignement	N	Médiane	% de sujets n'ayant eu aucun saignement
Dans l'ensemble		42	28	2,4	42	0	52
Âge (ans)	< 18	1	16,5	0	2	0	100
	18 à < 30	21	34,7	4,8	19	0,6	42,1
	≥ 30	20	24,9	0	21	0	57,1
N <sup>bre</sup> de saignements au cours de l'année antérieure	< 15	10	20,5	0	14	0	64,3
	≥ 15	32	30,3	3,1	27	0,5	44,4
Présence d'articulations cibles	Non	11	15,6	9,1	14	0	57,1
	Oui	31	34,7	0	28	0,3	50,0

La cote de gravité des saignements rapportée le plus fréquemment dans le cadre d'une auto-évaluation était « légère » (44 %) selon les patients ayant reçu la prophylaxie et « modérée » (58 %) selon les patients traités sur demande (voir le [Tableau 12](#)).

**Tableau 12 – Auto-évaluation par les patients de la gravité des saignements**

	Sur demande	Prophylaxie
Gravité des saignements		
Nombre de saignements	2 363 (100 %)	196 (100 %)
Données manquantes	150 (6,3 %)	24 (12,2 %)
Légère	396 (16,8 %)	87 (44,4 %)
Modérée	1 364 (57,7 %)	71 (36,2 %)
Sévère	453 (19,2 %)	14 (7,1 %)

Les épisodes hémorragiques ont été traités efficacement au moyen d'une ou deux perfusions d'HELIXATE FS. Chez les patients recevant le traitement prophylactique, ce degré d'hémostase a été atteint avec une exposition modérée à HELIXATE FS : le nombre moyen de perfusions/semaine était de 2,4, et la dose médiane administrée lors d'une perfusion prophylactique était de 27 UI/kg.

Aucun inhibiteur n'a été détecté au cours de cette étude. Le profil d'effets indésirables était conforme à celui des autres études menées précédemment.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

L'activité pharmacologique du FVIIIr-FS a été démontrée in vitro grâce à des tests de coagulation et du facteur Xa. La liaison au facteur de von Willebrand a également été démontrée. Des études ont également été réalisées sur une colonie de chiens schnauzers nains afin de faire la démonstration génétique, biochimique et clinique du déficit en FVIII. Par ailleurs, l'efficacité du FVIIIr dans ce modèle animal a été prouvée.

Au cours d'une étude portant sur le FVIIIr-FS, deux chiens qui n'avaient jamais été traités avec le FVIII ont reçu le FVIIIr-FS et deux chiens qui avaient déjà été traités avec le FVIII ont reçu le FVIIIr. Les deux préparations ont été perfusées à raison d'environ 400 UI/kg. Chez les animaux recevant le FVIIIr-FS, le temps de saignement a été corrigé et les paramètres biochimiques du saignement se sont normalisés. La récupération du FVIII, déterminée par immunoréactivité, a semblé similaire chez tous les animaux traités.

Les animaux utilisés pour les études pharmacologiques portant sur l'innocuité ont reçu 300 UI/kg, ce qui représente une marge de sécurité importante lorsqu'on prend en considération la dose thérapeutique prévue de 25 UI/kg. Le plus important effet observé a été une hausse passagère de la tension artérielle chez les rats, laquelle était reliée à la quantité relative de glycine dans la préparation de 250 UI par rapport à celles de 500 et de 1 000 UI. Cet effet est particulier aux rats et a été observé avec d'autres protéines dont l'excipient est la glycine. Il ne pose pas de risque chez l'être humain.

Une des observations courantes liées au FVIIIr-FS chez les lapins a été une réduction du temps de thromboplastine partielle, une mesure du temps de coagulation activé (TCA) du sang. Ce résultat était prévisible, car il ne peut y avoir d'activité sans FVIII. Puisque tous les animaux ont reçu la même dose du produit, c.-à-d. 300 UI/kg, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la relation dose-effet entre le FVIIIr-FS et le TCA.

En conclusion, le FVIIIr-FS ne semble pas avoir d'effet indésirable sur les organes étudiés.

Au cours de cinq études distinctes de perfusion chez des lapins, la pharmacocinétique du FVIIIr-FS a été semblable à celle du FVIIIr. Le comportement de la molécule a été le même d'une expérience à l'autre. Au cours d'une des études, les valeurs correspondant à l'aire sous la courbe et à la clairance ont respectivement été légèrement inférieures et légèrement supérieures à celles obtenues au cours des autres études, fort probablement en raison de différences métaboliques entre les lapins employés pour chaque étude. Dans l'ensemble, la similarité des résultats des différentes études est tout à fait remarquable.

## **Pharmacologie humaine**

Le temps de thromboplastine partielle est plus long chez les personnes atteintes d'hémophilie. La mesure du temps de thromboplastine partielle est un test in vitro conventionnel servant à déterminer l'activité du facteur VIII. Le traitement avec HELIXATE FS rétabli le temps de thromboplastine partielle tout au long de la durée d'action d'une dose efficace.

### ***Absorption et biodisponibilité***

HELIXATE FS est administré par injection intraveineuse et la totalité de la dose passe dans la circulation sanguine. Les données concernant la récupération du FVIIIr-FS n'avaient pas changé après 24 semaines de traitement exclusif, ce qui indique que le médicament était toujours efficace et qu'il ne semblait pas y avoir d'inhibition du FVIII. La récupération moyenne de l'activité du FVIII mesurée 10 minutes après une perfusion de FVIIIr-FS chez 37 patients qui recevaient le FVIIIr-FS depuis 24 semaines a été de 2 %/UI/kg, valeur identique à celle obtenue au départ et après 4 et 12 semaines.

### ***Pharmacocinétique***

La pharmacocinétique a été étudiée chez 35 patients atteints d'hémophilie A grave.

### ***Distribution***

Il n'y a pas eu d'études spécifiques sur la distribution. Toutefois, après l'administration de HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]), on observe une décroissance exponentielle en deux phases du pic d'activité du facteur VIII, un peu comme avec le FVIII dérivé du plasma. HELIXATE FS se lie à sa protéine porteuse naturelle, le facteur de von Willebrand (vWF), et est surtout confiné à l'espace vasculaire.

### ***Métabolisme***

Il n'y a pas eu d'études spécifiques sur le métabolisme. HELIXATE FS, tout comme le FVIII naturel, est métabolisé en même temps qu'il exerce son activité biologique pendant l'activation des réactions impliquées dans la cascade de la coagulation.

### ***Excrétion***

Après l'administration de HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]), on observe une décroissance exponentielle en deux phases du pic d'activité du facteur VIII et la demi-vie terminale moyenne a été mesurée à environ 15 heures, ce qui est semblable à celle du FVIII dérivé du plasma, qui est d'environ 13 heures. Les données concernant la demi-vie du FVIIIr-FS n'avaient pas changé après 24 semaines de traitement exclusif, ce qui indique que le médicament était toujours efficace et qu'il ne semblait pas y avoir d'inhibition du FVIII.

Chez 14 patients adultes souffrant d'hémophilie subissant une intervention chirurgicale majeure, au cours de laquelle HELIXATE FS était administré en perfusion continue, la clairance moyenne de base était de 188 ml/h. Cela correspond à 3,0 ml/h/kg (intervalle : 1,6 à 4,6 ml/h/kg).

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du FVIIIr-FS administré par voie intraveineuse a été déterminée chez la souris, le rat et le lapin. Les valeurs LD<sub>50</sub> intraveineuses sont de > 50, > 33 et > 10 ml/kg, respectivement. Seuls les rats n'ont pu tolérer la dose prévue de 135 ml/kg, fort probablement en raison de la sensibilité de l'espèce à la glycine, l'excipient utilisé dans la préparation. Néanmoins, les doses élevées tolérées chez les trois espèces montrent que la marge de sécurité est large.

### ***Structure Gal α 1-3 Gal dans le FVIIIr***

Des études visant à mieux comprendre la structure glucidique du FVIIIr ont démontré que tant le FVIII plasmatique que le FVIIIr contiennent principalement des chaînes de sucres à teneur élevée en mannose et des chaînes formées de sucres complexes. Certaines différences quantitatives globales ont été observées au chapitre de la configuration, mais ces dernières n'ont pas été jugées significatives. Ces recherches ont toutefois révélé, dans une minorité des molécules de FVIIIr, la présence d'une structure glucidique terminale unique, un groupement galactose α 1-3 galactosyl (Gal α 1-3 Gal).

### ***Importance biologique du Gal α-3***

Des articles publiés dans la littérature indiquent qu'il peut y avoir une interaction entre l'anticorps naturel anti-α Gal et le FVIIIr portant cette structure, ce qui peut entraîner des modifications pharmacocinétiques, une réduction de l'efficacité clinique ou une intolérance aiguë au FVIIIr. Une série d'expériences précliniques ont été menées pour clarifier ces éléments.

Des babouins ont reçu des perfusions de FVIII plasmatique ou d'un lot expérimental de FVIIIr dont la teneur en α Gal était de 5 M/M de FVIII, soit environ 10 fois la teneur des lots cliniques de FVIIIr. Toutes les préparations ont été marquées à l'iode radioactif en vue de faciliter le monitoring. Ces études ont montré qu'il y avait peu ou pas de différence entre les deux préparations, ce qui laisse croire que, pour ce modèle, la présence de cette structure glucidique était sans importance biologique ou d'importance minimale. Aucune anomalie de la distribution tissulaire ni de l'excrétion du FVIIIr contenant le résidu α Gal n'a été observée.

Les effets de cette structure sur la récupération ont été évalués comme suit : les babouins ont reçu des perfusions de doses élevées (300 UI/kg) de ces préparations ou d'un lot clinique de FVIIIr et les taux de FVIII:C ont été mesurés sur une période de 60 minutes; on n'a pas observé de différence conséquente significative dans l'augmentation des titres de FVIII:C. Qui plus est, même si le lot expérimental contenait 10 fois plus de résidu α Gal que celui destiné à la clinique et même si les titres d'anticorps anti-α Gal étaient considérables chez tous les animaux, aucun cas d'intolérance aiguë (c.-à-d. d'anaphylaxie) n'a été observé au cours de ces études et aucune anomalie physiologique ni biochimique n'a été décelée au cours de la période d'observation de

plusieurs semaines. Ces études permettent de conclure que la présence de cette structure glucidique dans le FVIIIr ne semble pas entraîner d'intolérance aiguë.

En conclusion, la présence de la structure glucidique Gal  $\alpha$  1-3 Gal dans le FVIIIr ne semble pas avoir de conséquence apparente significative sur les plans clinique et biologique, malgré la présence d'anticorps circulants pouvant reconnaître ce résidu chez certaines espèces animales. Même si les systèmes in vitro indiquent clairement que des anticorps anti- $\alpha$  Gal chez l'humain peuvent se lier au FVIIIr portant cette structure, l'extrapolation des effets in vivo ne semble pas possible, peut-être en raison de la concentration relativement faible de cette structure dans les lots cliniques de FVIIIr, de l'association du FVIII au facteur de von Willebrand en circulation ou d'autres raisons inconnues. Les résultats de nos études nous permettent de conclure que cette structure glucidique n'influe que peu ou pas sur le devenir biologique du FVIIIr.

### **Toxicité par administration répétée**

L'administration de doses multiples a été étudiée chez deux espèces : le lapin et le chien. En vue d'évaluer les effets d'une administration répétée, les animaux ont reçu, par voie intraveineuse, 305 UI/kg de FVIIIr-FS par jour durant cinq jours consécutifs. Un groupe d'animaux a été sacrifié le jour suivant la cinquième perfusion (6<sup>e</sup> jour) et un second groupe a été sacrifié quatre semaines après la série de perfusions (33<sup>e</sup> jour) afin d'évaluer les effets tardifs.

Chez le lapin, le FVIIIr-FS n'a pas entraîné d'effet relatif au gain de poids. En outre, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence par les examens hématologiques, biochimiques ou la nécropsie. Chez 5 des 24 lapins, des anticorps étaient présents avant ou 6 jours après l'administration du FVIIIr-FS ou de la substance témoin (l'excipient). Chez 4 des 6 lapins recevant le FVIIIr-FS et sacrifiés au 33<sup>e</sup> jour, des anticorps dirigés contre le FVIIIr-FS étaient présents au 33<sup>e</sup> jour. Il n'a pas semblé y avoir d'effets indésirables chez les lapins chez qui des anticorps sont apparus. Les examens histopathologiques n'ont pas mis en évidence de modification liée au traitement et aucune maladie d'origine immunologique n'a été observée.

Chez le chien, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence par les analyses d'urine, la nécropsie et les examens histopathologiques. On a observé des différences statistiquement significatives quant aux résultats des examens hématologiques et biochimiques tant entre les animaux du même groupe qu'entre ceux de groupes différents. Ces différences étaient toutefois légères et n'étaient pas considérées comme cliniquement significatives. Aucun anticorps n'a été observé au 6<sup>e</sup> jour. Trois des 4 chiens recevant le FVIIIr-FS et un chien ayant reçu le FVIIIr-FS par inadvertance le 3<sup>e</sup> jour présentaient des anticorps le 33<sup>e</sup> jour. Il n'y a pas eu d'effets indésirables chez les chiens chez qui des anticorps sont apparus.

Les résultats des études sur l'administration aiguë et répétée montrent que la toxicité du FVIIIr-FS est faible, sauf en ce qui a trait aux réactions immunitaires apparentes à la protéine hétérologue. En clinique, on ne s'attend pas à ce que des anticorps soient produits. À la dose clinique prévue de 25 UI/kg, une large marge de sécurité du FVIIIr-FS a été démontrée chez les animaux de laboratoire.

### **Néo-antigénicité**

Le processus de purification des protéines peut, en théorie, provoquer des modifications moléculaires qui pourraient être à l'origine d'une réponse immunitaire lorsque ces protéines sont administrées. Dans des modèles précliniques, on a démontré que des anticorps étaient formés à la suite d'administration répétée d'un grand nombre de protéines thérapeutiques. Afin de déterminer si la purification par solvant/détergent produisait des changements physiques ou conformationnels engendrant de nouveaux épitopes sur le modèle recombinant du FVIII, des études de néo-antigénicité faisant appel à la réponse immunitaire naturelle que provoquent les protéines étrangères ont été réalisées. Ces quatre études utilisaient différents lots de FVIIIr-FS dont le rapport protéine:excipient était variable ainsi que des lots à forte concentration d'agrégats. La méthode employée faisait appel à l'hyperimmunisation des lapins avec le FVIIIr-FS.

Le sérum contenant des anticorps dirigés contre le FVIIIr-FS a été analysé pour y déceler des épitopes uniques comparativement au FVIIIr. Au cours de toutes les études, les anticorps présentaient une réaction croisée entre le FVIIIr et le FVIIIr-FS.

### **Cancérogénicité/Mutagenèse**

Une évaluation *in vitro* du potentiel mutagène du FVIIIr, administré à des doses considérablement supérieures à la dose clinique maximale prévue, n'a mis en évidence ni mutation inverse ni aberrations chromosomiques. Une évaluation du FVIIIr effectuée *in vivo* chez des animaux après l'administration de doses de 10 à 40 fois la dose clinique maximale prévue a aussi révélé que le FVIIIr est dénué de potentiel mutagène. L'évaluation à long terme, chez les animaux, du potentiel cancérogène n'a pas été réalisée en raison de la réponse immunitaire aux protéines hétérologues présente chez toutes les espèces de mammifères autres que l'humain.



## RÉFÉRENCES

1. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, *et al.* Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005;93(3):457-67.
2. Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, Mannucci PM, Zimmermann R, Schwartz L, *et al.* Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost* 2004;2(4):574-83.
3. Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, Blanchette V, Stain A, Clark D *et al.* Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate FS) in children and causes of inter-patient variability. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 4): 40-9.
4. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, Seeler RA, Edelstein G, Vanderheiden J, *et al.* Treatment of hemophilia with glycine-precipitated factor 8. *N Engl J Med* 1966; 275(9):471-5.
5. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
6. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 2004;18(2):101-13.
7. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, *et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
8. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, Hoots K, Gazengel C, Powell JS, *et al.* Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000;83(6):811-6.
9. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, Abshire T, Gazengel C, Ragni M, *et al.* Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2000;6(6):614-8.
10. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, *et al.* Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013 Jun; 11(6):1119-27.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### HELIXATE® FS

Facteur antihémophilique (recombinant)

*Formulé avec du sucrose*

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de *HELIXATE FS* et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de *HELIXATE FS*. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

HELIXATE FS (facteur antihémophilique [recombinant]) est destiné au traitement de l'hémophilie A. Les patients qui sont atteints d'hémophilie A n'ont pas suffisamment de facteur de coagulation VIII, qui aide à contrôler les saignements. HELIXATE FS peut être employé pour prévenir ou faire cesser les saignements chez les patients atteints d'hémophilie A.

L'utilisation régulière de HELIXATE FS à des fins prophylactiques est indiquée pour la prévention d'épisodes hémorragiques spontanés ainsi que pour la prévention des dommages articulaires chez les enfants. HELIXATE FS est également indiqué pour prévenir et contrôler les saignements chez les adultes atteints d'hémophilie A lorsqu'il est utilisé régulièrement.

##### Les effets de ce médicament :

HELIXATE FS est une version du facteur de coagulation VIII qui a été mis au point en laboratoire. Il est très semblable au facteur VIII qui est naturellement présent dans le sang humain. HELIXATE FS procure une quantité suffisante de FVIII supplémentaire aux patients atteints d'hémophilie A dont le sang ne contient pas assez de facteur VIII naturel, ce qui contribue à prévenir ou à faire cesser les saignements. HELIXATE FS est administré directement dans la circulation sanguine par le biais d'une injection intraveineuse.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

HELIXATE FS ne contient pas de facteur de von Willebrand et, par conséquent, n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Facteur antihémophilique (recombinant)

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

- Chlorure de calcium
- Chlorure de sodium
- Glycine
- Histidine
- Polysorbate 80
- Sucrose

HELIXATE FS ne contient aucun agent de conservation.

##### Les formes posologiques sont :

HELIXATE FS est une poudre disponible dans des flacons contenant 250 UI\*, 500 UI, 1 000 UI (accompagnés de 2,5 ml d'eau stérile pour préparations injectables), 2 000 UI et 3 000 UI (accompagnés de 5,0 ml d'eau stérile pour préparations injectables). L'emballage contient également un nécessaire de transvasement Mix2Vial™ et un nécessaire d'administration muni d'une tubulure « microbore ». Une fois reconstitué, HELIXATE FS est administré par injection directe dans une veine, généralement sur une période de 5 à 10 minutes. Il se peut qu'on vous administre un traitement pré-chirurgical sous forme de bolus (tout d'un coup) suivi immédiatement d'une perfusion continue.

\* UI = Unités Internationales

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions

Certaines personnes peuvent développer des *inhibiteurs* au traitement avec le facteur VIII.

Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps qui peuvent réduire l'efficacité du traitement. Ils peuvent se développer chez n'importe qui, mais sont particulièrement courants chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie grave au cours des premières années du traitement et chez tout patient qui n'a pas souvent reçu de traitement au facteur VIII. Votre équipe médicale de traitement de l'hémophilie vous suivra de près afin de déterminer si vous développez des inhibiteurs.

Vous devez manipuler avec soin le dispositif d'administration et l'aiguille afin de réduire au minimum le risque de piqûre. En cas de piqûre accidentelle, communiquez sans tarder avec votre équipe médicale.

Les réactions allergiques au facteur VIII sont rares. Si vous présentez des signes d'hypotension, d'éruption cutanée, d'urticaire, de respiration sifflante ou d'oppression thoracique, vous devez être traité(e) d'urgence.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser HELIXATE FS si :

- vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster ou à tout ingrédient de HELIXATE FS.
- vous avez développé des inhibiteurs dans le passé.

- vous avez été prévenu que vous avez une maladie cardiaque ou êtes à risque de présenter une maladie cardiaque.
- vous êtes enceinte, essayez de devenir enceinte ou allaitez.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune interaction n'est connue.

Veillez également consulter la rubrique AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament, de même que la rubrique PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de votre poids, des analyses sanguines visant à mesurer la concentration de facteur VIII dans votre sang, et aussi selon que HELIXATE FS est administré pour prévenir ou faire cesser un épisode de saignement. Vous et votre équipe médicale déterminerez ensemble la dose et le schéma posologique qui vous conviennent le mieux.

Lignes directrices pour la détermination de la dose :

- Un épisode de saignement léger est traité avec 10 à 20 UI par kilogramme de poids corporel.
- Un épisode de saignement moyen/grave est traité avec 15 à 30 UI par kilogramme de poids corporel.
- Un épisode de saignement grave/très grave est traité avec 40 à 50 UI par kilogramme de poids corporel.
- Les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale pourraient requérir 50 UI par kilogramme de poids corporel avant l'intervention. Il se peut qu'on vous administre un traitement pré-chirurgical sous forme de bolus (tout d'un coup) suivi immédiatement d'une perfusion continue.
- Les patients qui présentent des inhibiteurs du FVIII peuvent avoir besoin de doses plus élevées.
- Le schéma de traitement prophylactique régulier chez les enfants est de 25 UI/kg de poids corporel tous les deux jours.
- Le schéma de traitement prophylactique régulier chez les adultes est de 25 UI/kg de poids corporel trois fois par semaine.

### Surdose :

Aucun symptôme de surdosage n'a été signalé.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Chez les patients qui ont déjà été traités avec le facteur VIII, certains effets secondaires ont été observés : des réactions au site d'injection, des éruptions cutanées, et des démangeaisons.

Chez les patients qui n'avaient jamais été traités par le facteur VIII, certains des effets secondaires rapportés étaient : la formation d'inhibiteurs du facteur VIII, des réactions au site d'injection, des éruptions cutanées et des démangeaisons.

Il se peut qu'une dose de HELIXATE FS supérieure à celle calculée soit nécessaire pour faire cesser le saignement (manque d'efficacité).

Si les effets secondaires possibles vous inquiètent, adressez-vous à votre médecin.

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Manque d'efficacité		√	
Peu fréquent	Réaction allergique : Hypotension, éruptions cutanées, urticaire, respiration sifflante ou oppression thoracique			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de HELIXATE FS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Il faut conserver HELIXATE FS au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Vous pouvez conserver la poudre à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 12 mois. Si HELIXATE FS n'est pas conservé au réfrigérateur, vous devez noter la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur et inscrire la nouvelle date de péremption sur l'emballage et sur le flacon. La nouvelle date de

péremption se situera 12 mois après la date où le flacon a été sorti du réfrigérateur ou jusqu'à la date de péremption qui figurait déjà sur l'étiquette, selon la première des deux dates. Une fois que le médicament est entreposé à la température ambiante, il ne doit pas être retourné au réfrigérateur. N'exposez pas le médicament à une lumière intense et ne l'utilisez pas après la date de péremption qui figure sur le flacon. Ne pas congeler. Conservez le flacon de poudre dans sa boîte.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la Monographie de produit complète, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, CSL Behring Canada, Inc., au : 613-783-1892

Ce dépliant a été rédigé par :

CSL Behring Canada, Inc.  
55 rue Metcalfe, bureau 1460  
Ottawa (Ontario)  
K1P 6L5

Dernière révision : 4 juillet 2014

© 2014, CSL Behring Canada, Inc.

® HELIXATE is a registered trademark of CSL Behring L.L.C.

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments par le biais du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance.

Vous pouvez rapporter toute réaction adverse soupçonnée d'être causée par un produit thérapeutique au programme Canada Vigilance de trois façons différentes :

Téléphone sans frais :	866-234-2345
------------------------	--------------

En ligne :	<a href="http://www.santecanada.gc.ca/medeffet">www.santecanada.gc.ca/medeffet</a>
------------	--

Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et faites-le parvenir par :

Télécopieur sans frais :	866-678-6789; ou
--------------------------	------------------

--	--

Courrier courant :	Bureau national de Canada Vigilance  Santé Canada IA : 0701E Ottawa (ON) K1A 0K9
--------------------	--

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Internet MedEffet<sup>MD</sup> Canada au :

[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*NOTE : Si vous avez besoin d'information reliée à la gestion des effets indésirables, veuillez contacter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils de nature médicale.*