

MONOGRAPHIE

ADVATE

**Facteur antihémophilique (recombinant)
non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA)**

250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 unités internationales (UI) par fiole

Coagulant

**Fabriqué par :
Baxter US Incorporated
Westlake Village, CA 91362
É.-U.**

**Importé et distribué par :
Corporation Baxalta Canada
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 0C2**

**Numéro de contrôle de la présentation :
182614**

**Date d'approbation :
21 avril 2015**

Table des matières

ADVATE.....	3
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	20
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE	48
BIBLIOGRAPHIE.....	51
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS.....	53
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS (2 mL)	58

ADVATE

Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Poudre pour injection intraveineuse / 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 unités internationales (UI) par fiole reconstituée dans 5 mL d'eau pour injection et / 250, 500, 1 000 et 1 500 unités internationales (UI) par fiole reconstituée dans 2 mL d'eau pour injection.	Aucun ingrédient pertinent sur le plan clinique. <i>Pour une liste complète, voir section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

ADVATE [facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine] est synthétisé par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois (CHO). En culture, cette lignée cellulaire CHO exprime le facteur antihémophilique recombinant (FAHr) dans le milieu de culture cellulaire. Le FAHr est purifié à partir du milieu de culture par chromatographie sur colonne. L'étape de chromatographie d'immunoaffinité est cruciale dans le processus de purification : elle utilise un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur VIII pour l'extraction sélective du FAHr dans le milieu. Le FAHr synthétisé par les cellules CHO a les mêmes effets biologiques que le facteur antihémophilique (humain) [FAH (humain)]. Dans la structure de la protéine recombinante, on trouve une combinaison de chaînes lourdes et de chaînes légères hétérogènes semblable à celle du FAH (humain).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ADVATE est indiqué pour :

- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique);
- la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A;
- la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.

ADVATE peut être utile pour traiter les patients chez qui on a détecté des inhibiteurs du facteur VIII à une concentration n'excédant pas 10 unités Bethesda (UB) par mL^{1,2}. Cependant, pour les patients chez qui un inhibiteur du facteur VIII a été détecté ou est soupçonné, il faut surveiller fréquemment le taux plasmatique du facteur VIII et ajuster la dose d'ADVATE en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

On ne dispose pas de suffisamment de données à ce sujet.

Enfants (< 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ADVATE chez les enfants sont similaires à celles chez les adultes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

ADVATE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, au produit ou à l'un de ses composants, notamment aux protéines de souris ou de hamster. Pour obtenir la liste complète des contre-indications, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités

Il est essentiel de confirmer que le déficit en facteur VIII est à l'origine des troubles de la coagulation avant d'administrer ADVATE. Ce produit ne peut être utile pour corriger un déficit en d'autres facteurs de coagulation.

Comme avec tous les produits de facteur VIII, la réponse clinique à ADVATE peut varier. Si le saignement ne cesse pas après l'administration de la dose recommandée, il faut mesurer le taux plasmatique du facteur VIII et administrer une dose adéquate d'ADVATE en vue d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si le taux plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'une dose adéquate, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur (anticorps neutralisants) et d'effectuer les évaluations appropriées.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir mutagène ou cancérigène de l'ingrédient actif d'ADVATE. La lignée cellulaire CHO utilisée pour la production d'ADVATE est dérivée de celle utilisée dans la biosynthèse de RECOMBIMATE FAHr. Les études ont démontré qu'ADVATE et RECOMBIMATE FAHr sont très semblables du point de vue de leurs propriétés biochimiques et physicochimiques, ainsi que selon les données non cliniques de pharmacologie et de toxicologie *in vivo*¹⁰. On peut en déduire que RECOMBIMATE FAHr et ADVATE ont des pouvoirs mutagènes et cancérigènes équivalents.

Le pouvoir mutagène de RECOMBIMATE FAHr a été évalué *in vitro* à des doses nettement supérieures aux concentrations plasmatiques de FAHr prévues, et *in vivo* à des doses jusqu'à 10 fois supérieures aux doses maximales prévues sur le plan clinique. À cette concentration, RECOMBIMATE FAHr n'a pas entraîné de mutations inverses, d'aberrations chromosomiques ni d'augmentation du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse. Aucune étude portant sur le pouvoir cancérigène de RECOMBIMATE FAHr chez les animaux n'a été effectuée.

Réponse immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, ont été signalées lors de l'administration d'ADVATE et se sont manifestées sous forme d'étourdissement, de paresthésie, d'éruption cutanée, de bouffée de chaleur, de gonflement du visage, d'urticaire et de prurit. Il importe d'avertir les patients de la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité et de leur en décrire les premiers signes : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Il faut prévenir les patients de cesser l'utilisation du produit et de communiquer avec leur médecin si ces symptômes surviennent.

Formation d'anticorps anti-protéines de souris ou de hamster

ADVATE contient des traces d'immunoglobuline G (IgG) murine (au plus, 0,1 ng/UI d'ADVATE FAHr-NDPA) et de protéines provenant de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) [au plus, 1,5 ng/UI d'ADVATE FAHr-NDPA]. À ce titre, il existe une faible possibilité que les patients traités par ce produit manifestent une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines.

Considérations périopératoires

ADVATE est aussi indiqué pour le traitement périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante lors d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une hémorragie menaçant la vie du patient.

Sensibilité/Résistance

Formation d'inhibiteurs du facteur VIII

La formation d'anticorps neutralisants, inhibiteurs du facteur VIII, est une complication connue du traitement des personnes atteintes d'hémophilie A. Parmi les patients non préalablement traités recevant les FAHr, entre 15 % et 32 % des patients présentent des anticorps^{3,4,5,6,7,8,9}. L'incidence de cette complication chez les patients qui ont déjà reçu des FAHr pendant plus de 50 jours est environ de 2 cas par 1 000 années-patients¹⁷. Ces inhibiteurs sont invariablement des isotopes d'IgG dont l'activité inhibitrice du facteur VIII est exprimée en UB par millilitre de plasma ou de sérum. Chez les patients recevant le FAH, la présence éventuelle d'inhibiteurs du facteur VIII doit être étroitement surveillée par des observations cliniques et des épreuves de laboratoire appropriées.

Le risque de formation d'inhibiteurs dépend d'un certain nombre de facteurs liés aux caractéristiques du patient (p. ex., type de mutation génique du facteur VIII, antécédents familiaux, origine ethnique), lesquels représenteraient les facteurs de risque de formation d'inhibiteurs les plus importants.

La présence d'inhibiteurs a été signalée principalement chez les patients non préalablement traités.

Populations particulières

Grossesse :

L'innocuité d'ADVATE chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie. On n'a pas effectué d'études de reproduction animale avec ADVATE. On ne sait pas si ADVATE entraîne des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ni s'il peut nuire à la fécondité. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire ADVATE. ADVATE ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'indication formelle.

Allaitement :

Il n'existe aucune donnée relative à l'excrétion du médicament dans le lait humain. Comme bon nombre de médicaments le sont, l'administration d'ADVATE devrait se faire avec précaution.

Enfants (< 16 ans) :

Chez les enfants, l'administration de doses plus fortes ou à des intervalles plus courts doit être considérée afin de tenir compte de la différence observée entre les adultes et les enfants quant à la récupération corrigée et la demi-vie terminale (Tableau 5). Des schémas posologiques distincts ont été établis pour les enfants âgés de moins de 6 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans) :

On ne dispose pas de suffisamment de données à ce sujet.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Bien que la posologie puisse être établie à partir de méthodes de calcul (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), il est fortement recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, les épreuves de laboratoire appropriées à intervalles réguliers afin de s'assurer que le taux cible de facteur VIII est atteint et maintenu.

Si le taux plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'une dose adéquate, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur. Au moyen des méthodes de dosage appropriées, la présence d'un inhibiteur peut être confirmée et quantifiée en UB par millilitre (soit la quantité de facteur VIII neutralisée par 1 mL de plasma du patient). Si le titre de l'inhibiteur est inférieur à 10 UB/mL, l'administration d'une quantité additionnelle de facteur antihémophilique (FAH) peut neutraliser l'inhibiteur. Par la suite, l'administration d'UI supplémentaires de FAH devrait permettre d'obtenir la réponse prévue. Dans ces circonstances, il est nécessaire de surveiller étroitement le taux plasmatique de facteur VIII à l'aide des méthodes de dosage appropriées.

Si les titres d'inhibiteur sont supérieurs à 10 UB/mL, il peut être difficile ou impossible d'assurer l'hémostase avec le FAH en raison de la très forte dose requise. De plus, l'administration de FAH dans ces conditions risque d'entraîner une élévation des titres d'inhibiteurs à la suite d'une réponse anamnesticque au facteur VIII. Chez ces patients, le traitement ou la prévention des hémorragies doit se faire à l'aide d'autres stratégies thérapeutiques et d'autres médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

La plupart des réactions défavorables observées au cours des essais cliniques semblaient liées à un traumatisme, à une affection respiratoire ou gastro-intestinale intercurrente sans gravité ou à des complications connues de l'hémophilie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables associées au médicament et en estimer la fréquence.

Dans les études cliniques sur ADVATE, 450 sujets uniques ont été admis. L'analyse sur l'innocuité comprenait 418 sujets ayant été exposés au moins une fois à ADVATE dans 12 études cliniques : 069901, 060102, BLB-200-01, 060101, 060401, 069902, 060201, 060103, 060403, 060702, 060601 et 060801.

Au total, 93 effets indésirables (EI) ont été signalés chez 45 des 418 sujets uniques traités. Les EI les plus fréquents étaient l'inhibition du facteur VIII, la pyrexie et les céphalées. Parmi ces derniers, 17 cas d'inhibition du facteur VIII ont été considérés comme étant graves. L'inhibition du facteur VIII était l'EI le plus fréquemment signalés chez 4,1 % des sujets traités (n = 17). Des 93 EI, aucun cas n'a été signalé chez des nouveau-nés (âgés de 0 mois à < 1 mois), 30 EI ont été signalés chez 20 nourrissons sur 60 (âgés de 1 mois à < 2 ans), 7 EI ont été signalés chez 3 enfants sur 68 (âgés de 2 ans à < 12 ans), 10 EI ont été signalés chez 5 adolescents sur 38 (âgés de 12 ans à < 16 ans) et 46 EI ont été signalés chez 17 adultes sur 147 (âgés de 16 ans et plus).

Tableau 1
Sommaire des effets indésirables observés dans le cadre du programme
d'essais cliniques sur ADVATE (n = 418)^a

Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Nombre de sujets uniques	Taux d'effets indésirables (% de sujets)^b	Catégorie de fréquence
TROUBLES SANGUINS ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Inhibition du facteur VIII^c	17	4,07	Fréquente
	Lymphangite	1	0,24	Peu fréquente
TROUBLES CARDIAQUES	Palpitations	1	0,24	Peu fréquentes
TROUBLES DE LA VUE	Inflammation oculaire	1	0,24	Peu fréquente
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Douleur abdominale au-dessus de l'ombilic	2	0,48	Peu fréquente
	Diarrhée	2	0,48	Peu fréquente
	Nausées	1	0,24	Peu fréquentes
	Vomissements	1	0,24	Peu fréquents
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION	Pyrexie	6	1,44	Fréquente
	Inconfort thoracique	1	0,24	Peu fréquent
	Douleur thoracique	1	0,24	Peu fréquente
	Frissons	1	0,24	Peu fréquents
	Sensation de malaise	1	0,24	Peu fréquente
	Œdème périphérique	1	0,24	Peu fréquent
	Hématome au point de ponction du vaisseau	1	0,24	Peu fréquent
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Grippe	1	0,24	Peu fréquente
	Laryngite	1	0,24	Peu fréquente
BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION	Complication suivant l'intervention	1	0,24	Peu fréquente
	Hémorragie suivant l'intervention	1	0,24	Peu fréquente
	Réaction au point de l'intervention	1	0,24	Peu fréquente
EXPLORATIONS	Réduction du taux de facteur VIII de coagulation	1	0,24	Peu fréquente
	Réduction de l'hématocrite	1	0,24	Peu fréquente
	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	1	0,24	Peu fréquents
	Augmentation du nombre de monocytes	1	0,24	Peu fréquente

Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Nombre de sujets uniques	Taux d'effets indésirables (% de sujets) ^b	Catégorie de fréquence
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Céphalées	7	1,67	Fréquentes
	Étourdissements	4	0,96	Peu fréquents
	Dysgueusie	1	0,24	Peu fréquente
	Trouble de la mémoire	1	0,24	Peu fréquente
	Migraine	1	0,24	Peu fréquente
	Syncope	1	0,24	Peu fréquente
	Tremblements	1	0,24	Peu fréquents
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	Dyspnée	2	0,48	Peu fréquente
TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS	Hyperhidrose	2	0,48	Peu fréquente
	Prurit	2	0,48	Peu fréquent
	Éruptions cutanées	4	0,96	Peu fréquentes
	Urticaire	1	0,24	Peu fréquente
TROUBLES VASCULAIRES	Hématome	1	0,24	Peu fréquent
	Bouffées de chaleur	2	0,48	Peu fréquentes
	Pâleur	1	0,24	Peu fréquente

Légende : La fréquence a été établie en fonction de l'échelle suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$)

^a Les EI ne comprennent que ceux étant considérés comme liés au produit à l'étude : 93.

^b Le pourcentage est basé sur le nombre total de sujets qui ont reçu ADVATE : 418.

^c Dans l'étude 060103 (patients non préalablement traités), la formation d'inhibiteurs a été signalée à titre d'EI chez 16 sujets. Dans l'étude 060201, la formation d'inhibiteurs a été signalée à titre d'EI chez un sujet. Ce cas n'a pas été confirmé. Dans l'étude 069901, un sujet a présenté des inhibiteurs, mais cela n'a pas été signalé comme un EI. En tout, 17 cas de formation d'inhibiteurs ont été signalés chez 17 sujets.

Au total, 276 patients ayant reçu un diagnostic d'hémophilie A grave ou modérément grave (facteur VIII $\leq 2\%$) ont été admis à des études ayant pour critères de participation un minimum de 150 jours d'exposition à des concentrés de facteur VIII chez les adultes et les enfants plus âgés ainsi que 50 jours d'exposition chez les enfants de moins de 6 ans. Un des patients présentait des signes de formation d'inhibiteurs du facteur VIII. Ce sujet a présenté un faible titre d'inhibiteurs (2,0 UB méthode de dosage de Bethesda) après 26 jours d'exposition. Les résultats des évaluations de suivi des inhibiteurs chez ce sujet après son retrait de l'étude étaient négatifs. Dans toutes les études, l'exposition médiane à ADVATE était de 97,0 jours d'exposition par sujet (fourchette de 1 à 709) pour les patients déjà traités. L'incidence globale de la formation d'inhibiteurs du facteur VIII (titre faible ou élevé) était de 0,36 % (1 sur 276); l'intervalle de confiance à 95 % était de 0,009 % à 2,002 % en fonction des 276 patients déjà traités.

Les résultats en matière d'incidence pour le titre faible et le titre global (faible et élevé) étaient identiques.

De plus, 16 patients non préalablement traités sur 55 ont présenté des inhibiteurs du facteur VIII : 7 sujets ont présenté des inhibiteurs à titre élevé et 9 sujets ont présenté des inhibiteurs à titre faible, dont 1 cas a également été classé comme présentant un inhibiteur transitoire.

Observations hématologiques et valeurs biochimiques anormales

Voici les observations hématologiques et les valeurs biochimiques anormales observées chez un seul patient : diminution du taux de facteur VIII, diminution de l'hématocrite et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire (voir le tableau à la page précédente). L'examen des variations relatives aux paramètres d'analyse de laboratoire n'indiquait aucun signe de toxicité avec ADVATE.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Outre les effets indésirables constatés au cours d'essais cliniques, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ces effets indésirables sont énumérés par terme privilégié par le MedDRA.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance d'ADVATE. Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire au sein d'une population dont la taille est indéterminée, il n'est pas toujours possible d'évaluer, de manière fiable, leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec le médicament à l'étude. Pour de plus amples renseignements, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.

Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire au sein d'une population dont la taille est indéterminée, il n'est pas toujours possible d'évaluer, de manière fiable, leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec le médicament à l'étude.

Tableau 2
Sommaire des effets indésirables au médicament ADVATE
dans le cadre de la pharmacovigilance

Classification par système organique selon le MedDRA	Terme privilégié par le MedDRA
Troubles sanguins et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique
Troubles du système nerveux	Céphalées Étourdissement

Classification par système organique selon le MedDRA	Terme privilégié par le MedDRA
	Paresthésie Hémorragie cérébrale
Troubles vasculaires	Bouffée vasomotrice
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée Respiration sifflante Bronchospasme Oppression pharyngée
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale Nausées
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Urticaire (généralisée) Érythème Prurit Éruption maculaire Prurigo
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Réduction de l'effet du médicament Effet du médicament moindre que prévu Pyrexie Inconfort thoracique Douleur thoracique Frissons Douleur au point d'administration Asthénie Malaise Fatigue

Un petit groupe de cas d'efficacité réduite a été observé en Allemagne. Plus de 90 % des signalements de réduction de l'efficacité ont été reçus d'un centre d'hémophilie de Bonn, en Allemagne. L'âge des patients variait de 5 à 52 ans (âge médian : 36 ans) et la majorité des patients recevaient un traitement prophylactique. La période documentée de traitement par le facteur VIII avant l'utilisation d'ADVATE variait de 125 à 477 jours (nombre de jours médians : 372 jours), et la période de traitement après le passage à ADVATE variait de 11 à 340 jours (nombre de jours médians : 133 jours).

Le tiers de ces patients n'ont présenté aucun saignement durant le traitement par ADVATE, mais se sont sentis mieux protégés avec le précédent concentré de facteur VIII. Un tiers des patients ont présenté un seul saignement (principalement un saignement spontané) durant le traitement par ADVATE, et le reste des patients ont connu entre 2 et 5 saignements alors qu'ils étaient traités par ADVATE. Toutefois, en comparant la période précédant l'utilisation d'ADVATE et la période de traitement par ADVATE, il a été impossible de démontrer une augmentation claire de l'incidence des saignements chez aucun patient.

Pour les trois quarts de ces signalements, aucun résultat pertinent n'était disponible pour l'évaluation de la présence d'inhibiteurs. Pour le quart restant de ces signalements, des évaluations sporadiques de l'inhibiteur ont été effectuées durant le traitement par ADVATE, et les résultats se sont révélés négatifs dans tous les cas. Aucune recherche pharmacocinétique officielle (récupération, demi-vie) visant à exclure les cas de titre faible d'inhibiteurs de facteur VIII n'a été effectuée.

Toutefois, aucun patient n'a signalé une réduction de l'efficacité ou une augmentation des saignements avec son ancien traitement, ce qui est cohérent avec l'absence de formation d'inhibiteurs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse entre ADVATE et d'autres produits pharmaceutiques n'est connue ou n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'activité du FAHr, exprimée en UI par fiole, est indiquée sur l'étiquette de chaque fiole d'ADVATE. Cette activité, qui respecte une norme établie par rapport à l'étalon international de l'Organisation mondiale de la Santé pour les concentrés de facteur VIII de coagulation, est déterminée par une technique précise assurant l'exactitude des résultats.

La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, du site et de l'étendue du saignement ainsi que de l'état clinique du patient. Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante lors d'une chirurgie majeure ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital.

L'augmentation maximale prévue *in vivo* du taux de facteur VIII, exprimée en UI/dL de plasma ou en pourcentage de la normale, peut être estimée en multipliant par 2 la dose administrée par kilogramme de poids corporel (UI/kg). Ce calcul a été établi d'après les résultats de plusieurs études sur la pharmacocinétique des concentrés de FAHr^{11,12,13,14} et s'appuie sur les données de 223 analyses pharmacocinétiques d'ADVATE, effectuées auprès de 107 sujets de l'étude de base de phases II et III. Ces données pharmacocinétiques révèlent une récupération maximale d'environ 2 (UI/dL)/(UI/kg) de poids corporel au-dessus de la valeur de départ (avant la perfusion).

Exemples (si on suppose que le taux de facteur VIII de départ est < 1 % de la normale) :

1. Une dose de 1 750 UI d'ADVATE administrée à un patient pesant 70 kg, c.-à-d. 25 UI/kg (1 750/70) devrait, après la perfusion, produire une augmentation maximale du facteur VIII de 25 x 2 ou 50 UI/dL (50 % de la normale).
2. Chez un enfant pesant 40 kg, on vise une augmentation maximale de 70 %. La dose devrait donc être de $70/2 \times 40 = 1\ 400$ UI.

Même si la posologie peut être estimée par les calculs ci-dessus, il est fortement recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, les épreuves de laboratoire appropriées, y compris les dosages du facteur VIII plasmatique à intervalles réguliers, afin de s'assurer que le taux cible de facteur VIII est atteint et maintenu. Le nombre et la fréquence d'administrations doivent être ajustés en fonction de la réponse clinique du patient. Chaque patient peut répondre de façon différente au facteur VIII en présentant des taux de facteur VIII et de récupération *in vivo*, une demi-vie et une réponse au traitement qui varient.

Dans certaines circonstances (p. ex., faible titre d'inhibiteurs), des doses supérieures à celles recommandées peuvent s'avérer nécessaires.

Si le saignement ne cesse pas après l'administration de la dose recommandée, il faut mesurer le taux plasmatique du facteur VIII et administrer une dose adéquate d'ADVATE en vue d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.

Patients avec inhibiteurs

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation afin de détecter la formation d'inhibiteurs du facteur VIII si l'activité plasmatique du facteur VIII n'a pas atteint la valeur prévue ou si le saignement n'a pas cessé avec une dose adéquate.

Posologie recommandée et ajustement

Prophylaxie de routine

Pour prévenir les épisodes hémorragiques, une dose variant entre 20 UI et 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel peut être utilisée à tous les deux jours (3 à 4 fois par semaine).

Autrement, on peut employer un schéma posologique ciblé tous les trois jours pour maintenir les niveaux minimaux de facteur VIII $\geq 1\%$. La dose exacte doit être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient.

Chez les patients de moins de 6 ans, il est recommandé d'avoir recours à des doses variant entre 25 UI et 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine. La dose exacte doit être déterminée en fonction de l'état clinique du patient et du taux de récupération *in vivo* du

facteur VIII et de la demi-vie. D'autres schémas posologiques ont été proposés, comme celui de Schimpf *et coll.*, qui décrit un traitement d'entretien continu¹⁵. Kurnik *et coll.* laissent entendre que l'instauration d'un schéma prophylactique précoce à faible dose diminue le risque de formation d'inhibiteurs²⁵.

Prévention et maîtrise des épisodes hémorragiques

La posologie doit être contrôlée par le médecin. Vous trouverez au Tableau 3 un guide pour établir le schéma posologique en cas d'hémorragies.

Tableau 3
Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques – Guide pour la posologie d'ADVATE

Gravité de l'hémorragie	Taux plasmatique maximal de facteur VIII requis après la perfusion (% de la normale ou UI/dL)	Fréquence de la perfusion ¹
Début d'hémarthrose ou d'hémorragie musculaire ou buccale	20 à 40	Entreprandre la perfusion toutes les 12 à 24 heures (8 à 24 heures chez les enfants âgés de moins de 6 ans) ¹ pendant 1 à 3 jours jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique (soulagement de la douleur) ou jusqu'à la cicatrisation.
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus importants	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures (8 à 24 heures chez les enfants âgés de moins de 6 ans) ¹ pendant 3 jours (généralement) ou plus jusqu'au soulagement de la douleur et à la disparition de l'incapacité.
Hémorragie menaçant le pronostic vital (traumatisme crânien, hémorragie pharyngée, douleur abdominale grave)	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures (6 à 12 heures chez les enfants âgés de moins de 6 ans) ¹ jusqu'à ce que l'hémorragie soit réprimée.

¹ Chez les enfants, on a ajusté la fréquence de perfusion afin de compenser pour la récupération corrigée et la demi-vie généralement accrues observées chez les adolescents et les adultes, comparativement aux nourrissons et aux enfants (Tableau 5)

Prise en charge périopératoire

Le Tableau 4 présente un autre schéma posologique pour le traitement périopératoire. Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante lors d'une chirurgie majeure ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital.

Tableau 4
Guide pour établir le schéma posologique d'ADVATE
dans la prise en charge périopératoire

Type d'intervention	Taux plasmatique maximal de facteur VIII requis après la perfusion (% de la normale ou UI/dL)	Fréquence de la perfusion ¹
Intervention chirurgicale mineure, y compris l'extraction d'une dent	60 à 100	Une seule perfusion en bolus, suivie de la prise d'un antifibrinolytique oral pendant 5 à 7 jours (extraction d'une dent), administrée dans l'heure suivant l'intervention, est suffisante dans la plupart des cas.
Chirurgie majeure	80 à 120 (pré- et postopératoire)	Pour le traitement de substitution par bolus, répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures (6 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans ¹), selon le taux requis de facteur VIII et le degré de cicatrisation de la plaie. Pour le traitement de substitution par perfusion continue, amorcer la perfusion à la dose de 4 à 5 UI/kg/h après l'administration de la dose de charge; surveiller les taux de facteur VIII au moins 1 fois par jour et modifier la vitesse de perfusion selon le taux requis de facteur VIII et le degré de cicatrisation de la plaie (voir <u>Administration par perfusion continue d'ADVATE reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie</u>).

¹ Chez les enfants, on a ajusté la fréquence de perfusion afin de compenser pour la récupération corrigée et la demi-vie généralement accrues observées chez les adolescents et les adultes, comparativement aux nourrissons et aux enfants (Tableau 5).

Dose oubliée

- Il n'est habituellement pas nécessaire de doubler la dose afin de compenser pour les doses individuelles oubliées.
- Les patients doivent prendre immédiatement une dose régulière d'ADVATE et poursuivre le traitement à intervalle régulier, tel que requis.

Administration

Administration par perfusion en bolus

Tous les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel préalable à l'administration, pour déceler toute particule ou altération de la couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. La solution d'ADVATE est acceptable si elle est incolore. ADVATE doit être administré à température ambiante dans les trois heures suivant la reconstitution. Il faut employer des seringues en plastique pour administrer ce médicament parce que les protéines comme ADVATE ont tendance à adhérer à la surface des seringues en verre. Une dose d'ADVATE doit être administrée sur une période d'au plus 5 minutes (vitesse de

perfusion maximale : 10 mL/min). Le rythme cardiaque doit être mesuré avant et pendant l'administration. Si le rythme cardiaque augmente de manière significative, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'interruption momentanée de la perfusion permet habituellement de faire disparaître rapidement ce symptôme.

Administration par perfusion continue d'ADVATE reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie

On dispose de données limitées sur l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'ADVATE par perfusion continue (voir ESSAIS CLINIQUES).

Les préparations d'ADVATE ayant un contenu nominal de 3 000, 2 000, 1 500, 1 000 et 500 UI par fiole conviennent à l'administration par perfusion continue. Avec ADVATE administré par perfusion continue, on doit utiliser soit un pousse-seringue libérant le produit à une vitesse $\geq 0,4$ mL/h ou une pompe à perfusion de type CADD-1 (distributeur de médicament électronique) réglée à une vitesse $\geq 1,5$ mL/h. Dans des études *in vitro* où l'on a utilisé un pousse-seringue ou une pompe CADD-1, on a observé une récupération de plus de 80 % de l'activité d'ADVATE mesurée à l'heure 0 et pendant la perfusion continue pouvant durer jusqu'à 48 heures. Dans le but de préserver la stérilité, il est recommandé de remplacer la solution, au moins toutes les 12 heures, par une nouvelle solution fraîchement reconstituée d'ADVATE pour perfusion continue. On peut utiliser une tubulure à perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyéthylène (microdiamètre) et ajouter 2 à 5 UI d'héparine par millilitre de produit reconstitué pour prévenir la thrombophlébite au point de perfusion. Lorsqu'ADVATE est reconstitué par l'ajout de l'eau stérile pour injection, USP fournie, on ne doit pas le diluer davantage. On peut cependant perfuser de façon concomitante l'une des 3 solutions intraveineuses en circuit secondaire (solution physiologique saline, solution saline à 0,45 %, solution saline à 0,45 % dans du dextrose à 5 %) en utilisant un raccord en Y. La photostabilité de la solution reconstituée d'ADVATE est acceptable dans les conditions d'exposition à la lumière visible et aux rayonnements ultraviolets normalement présentes dans les milieux cliniques.

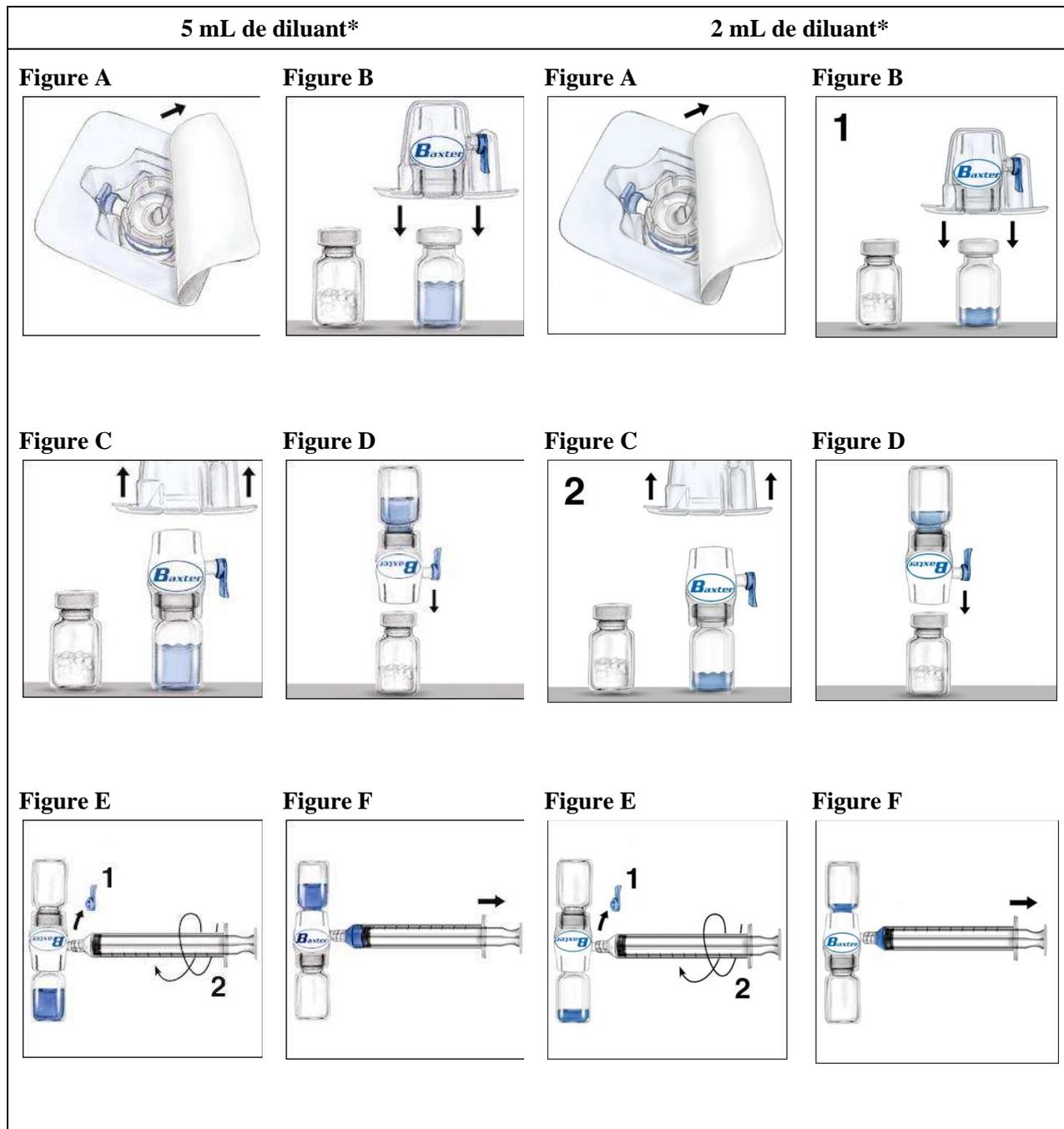
Après l'administration d'une dose de charge pour augmenter le taux de facteur VIII entre 80 et 120 UI/dL, amorcer la perfusion d'ADVATE à une vitesse de 4 UI/kg/h chez les patients de plus de 12 ans et à une vitesse de 5 UI/kg/h chez les enfants de 5 à 12 ans¹⁶. L'administration d'ADVATE par perfusion continue n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 5 ans. En se basant sur l'expérience avec d'autres produits de facteur VIII, on a injecté une dose de charge en bolus d'ADVATE avant la perfusion continue chez un petit nombre de sujets. Après l'administration d'une dose de charge pour augmenter le taux de facteur VIII entre 80 et 120 UI/dL, amorcer la perfusion du facteur VIII à une vitesse de 4 UI/kg/h chez les patients de plus de 12 ans, et à une vitesse de 5 UI/kg/h chez les enfants de 5 à 12 ans. Il est fortement recommandé de vérifier les taux plasmatiques de facteur VIII de 3 à 6 heures après le début de

la perfusion continue pour démontrer que les taux requis de facteur VIII sont maintenus. La vitesse de perfusion doit être adaptée en fonction du taux d'activité plasmatique du facteur VIII mesuré au moins 1 fois par jour par la suite, et en fonction du taux requis de facteur VIII.

Reconstitution :

Reconstitution à l'aide du dispositif BAXJECT II : Utiliser une technique d'asepsie

1. Laisser ADVATE (concentré en poudre lyophilisée) et l'eau stérile pour injection USP (diluant) atteindre la température ambiante.
2. Retirer les capuchons des fioles de concentré et de diluant.
3. Nettoyer les bouchons à l'aide d'une solution antiseptique et laisser sécher avant l'emploi. Placer les fioles sur une surface plane.
4. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure A). **Ne pas sortir le dispositif BAXJECT de son emballage.**
5. Retourner l'emballage contenant le dispositif. Insérer complètement la pointe en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale (figure B).
6. Saisir le rebord de l'emballage du dispositif BAXJECT II et tirer pour enlever l'emballage (figure C). **Ne pas retirer le capuchon coloré de l'adaptateur Luer du dispositif BAXJECT II.** Ne pas toucher le perforateur de plastique blanc exposé.
7. Retourner le dispositif de façon à ce que la fiole de diluant soit au-dessus du dispositif. Insérer rapidement la pointe en plastique blanc complètement au centre du bouchon de la fiole de concentré d'ADVATE, en exerçant une pression verticale (figure D). Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole d'ADVATE.
8. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète du concentré d'ADVATE.
9. Retirer le capuchon coloré de l'adaptateur Luer du dispositif BAXJECT II. Fixer la seringue au dispositif BAXJECT II (figure E). **NE PAS INJECTER D'AIR.**
10. Retourner le dispositif (la fiole de concentré de facteur se trouve maintenant au-dessus du dispositif). Aspirer le concentré de facteur dans la seringue en tirant lentement sur le piston (figure F).
11. Enlever la seringue du dispositif; fixer une aiguille appropriée sur la seringue et injecter le médicament par voie intraveineuse, conformément aux directives énoncées à la section **Administration.**
12. Si un patient a besoin de plus d'une fiole d'ADVATE, le contenu de plusieurs fioles peut être aspiré dans la même seringue. **Veillez noter que le dispositif de reconstitution BAXJECT II ne doit être utilisé qu'avec une seule fiole d'ADVATE et de l'eau stérile pour injection, USP. Autrement dit, la reconstitution et l'aspiration d'une seconde fiole dans la seringue nécessitent un second dispositif BAXJECT II.**



* Les dessins sont fournis à des fins d'illustration seulement et ne sont pas nécessairement présentés à l'échelle.

REMARQUE : Ne pas réfrigérer la solution reconstituée. Lorsqu'on prépare ADVATE pour l'administrer en perfusion continue (voir Administration par perfusion continue d'ADVATE reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie), la solution doit être reconstituée et préparée sous une hotte à flux laminaire pour préserver le plus possible la stérilité du produit pendant la perfusion. Au chevet du patient, on doit remplacer le produit par une solution fraîchement reconstituée d'ADVATE à intervalles de ≤ 12 heures.

SURDOSAGE

De toutes les perfusions administrées lors des études cliniques, 0,9 % visaient à administrer une dose supérieure à 100 UI/kg. Aucun problème d'innocuité n'a été associé aux perfusions. Au cours des études, aucun sujet n'a reçu une dose supérieure (>) à 208 UI/kg.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

ADVATE contient un concentré de facteur VIII recombinant, une glycoprotéine dont la séquence d'acides aminés est similaire à celle du facteur VIII humain et dont les modifications post-traductionnelles sont similaires à celles des molécules dérivées du plasma. Le facteur VIII activé agit tel un cofacteur pour le facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Ce dernier assure quant à lui la conversion de la prothrombine en thrombine. Par la suite, la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine. Un caillot de fibrine est alors formé.

Profil pharmacodynamique

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe causé par une diminution du taux d'activité du facteur VIII. Elle se traduit par un saignement abondant au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes d'origine spontanée ou causé par un accident ou traumatisme chirurgical. À l'aide d'un traitement de substitution, on augmente le taux plasmatique du facteur VIII et, par conséquent, on corrige de façon temporaire le déficit en facteur VIII et on élimine la tendance au saignement. Le taux requis afin d'obtenir une efficacité hémostatique adéquate varie en fonction de la région anatomique et de la gravité du traumatisme, le cas échéant.

Profil pharmacocinétique

Toutes les études de pharmacocinétique sur ADVATE ont été menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave ou modérément grave (taux de facteur VIII ≤ 2 %).

L'analyse pharmacocinétique complète comprenait les données relatives aux paramètres pharmacocinétiques de 260 sujets au total. À partir de cette analyse, les données relatives aux paramètres pharmacocinétiques de 208 sujets ont été incluses dans l'analyse pharmacocinétique per protocole. Les catégories de ces analyses, soit les nourrissons (âgés de 1 mois à < 2 ans), les enfants (âgés de 2 ans à < 12 ans), les adolescents (âgés de 12 ans à < 16 ans) et les adultes (âgés de 16 ans et plus), ont été utilisées pour résumer les paramètres pharmacocinétiques. L'âge correspond à celui auquel la perfusion a été administrée.

Tableau 5**Sommaire des paramètres pharmacocinétiques d'ADVATE par groupe d'âge**

Paramètre (écart moyen ± écart type)	Nourrissons (n = 7) (1 mois à < 2 ans)	Enfants (n = 56) (2 ans à < 12 ans)	Adolescents (n = 35) (12 ans à < 16 ans)	Adultes ^a (n = 162) (16 ans et plus)
Récupération corrigée (UI/dL:UI/kg)	1240 ± 330	1263,40 ± 470,90	1300 ± 469	1554,88 ± 507,92
Taux de récupération ajusté à la C _{max} (UI/dL par UI/kg) ^b	2,07 ± 0,54	1,91 ± 0,50	2,05 ± 0,49	2,23 ± 0,61
Demi-vie (h)	8,67 ± 1,43	10,22 ± 2,72	12,00 ± 2,92	12,96 ± 4,02
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dL)	104 ± 27	97,16 ± 27,13	103 ± 25	112,35 ± 30,27
Temps de séjour moyen (h)	10,42 ± 2,54	12,87 ± 3,70	14,89 ± 4,61	16,37 ± 5,80
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dL/kg)	0,43 ± 0,10	0,55 ± 0,15	0,60 ± 0,14	0,55 ± 0,17
Clairance (mL/[kg·h])	4,26 ± 1,00	4,53 ± 1,51	4,21 ± 1,16	3,56 ± 1,21

^a Des évaluations pharmacocinétiques étaient disponibles pour 162 sujets.

^b Calculé comme suit : (C_{max} – taux initial de facteur VIII), divisé par la dose (UI/kg), où C_{max} correspond au taux maximal du facteur VIII après la perfusion.

Absorption : Consulter le Tableau 5 afin d'obtenir un sommaire de la récupération corrigée, de l'ASC et de la VEQ chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

Distribution : Lorsqu'il est administré à des patients hémophiles, ADVATE se fixe au facteur von Willebrand endogène présent dans la circulation sanguine. Le complexe du facteur VIII/von Willebrand est distribué principalement dans l'espace intravasculaire¹⁸.

Métabolisme : Sans objet

Excrétion : À l'heure actuelle, on croit que la clairance du facteur VIII est médiée par les récepteurs vasculaires, notamment les récepteurs associés des lipoprotéines de faible densité et héparine sulfate protéoglycane, grâce à des mécanismes qui restent à élucider^{19,20}.

Populations et affections particulières

Enfants :

Au total, 184 enfants (≤ 16 ans) ayant reçu un diagnostic d'hémophilie A grave ou modérément grave (facteur VIII ≤ 2 %) ont participé à un certain nombre d'études cliniques. L'innocuité et l'efficacité hémostatique d'ADVATE chez les enfants sont similaires à celles chez les adultes (voir ESSAIS CLINIQUES). L'innocuité et l'efficacité hémostatique d'ADVATE chez les

enfants sont semblables à celles chez les adultes. La récupération corrigée et la demi-vie terminale étaient inférieures d'environ 20 % chez les enfants, comparativement aux adultes (voir **Profil pharmacocinétique**, Tableau 5).

CONSERVATION ET STABILITÉ

ADVATE doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Le gel peut causer le bris de la fiole de diluant. ADVATE peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C [86 °F]) pendant un maximum de six mois ou jusqu'à la date de péremption, selon la première occurrence. Ne pas remettre le produit au réfrigérateur une fois qu'il en est retiré. Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur la fiole ou six mois après la date figurant sur la boîte, selon la date la plus rapprochée.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

- Lorsqu'ADVATE est reconstitué par l'ajout de 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection, USP, on ne doit pas le diluer davantage.
- Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.
- ADVATE doit être administré à la température ambiante dans les 3 heures suivant la reconstitution.
- Tous les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel préalable à l'administration, pour déceler toute particule ou altération de la couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.
- Il faut employer des seringues en plastique pour administrer ce médicament parce que les protéines comme ADVATE ont tendance à adhérer à la surface des seringues en verre.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Avec 5 mL d'eau stérile pour injection USP : ADVATE est offert en fioles unidoses ayant un contenu nominal de 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 UI.

Avec 2 mL d'eau stérile pour injection USP : ADVATE est offert en fioles unidoses ayant un contenu nominal de 250, 500, 1 000 ou 1 500 UI.

ADVATE est une poudre stérile, apyrogène, blanche ou blanchâtre. Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et dépourvue de particules étrangères. Le produit est emballé avec de l'eau stérile pour injection, USP, un dispositif BAXJECT II pour la reconstitution de la solution, une aiguille à ailettes de perfusion pour ADVATE 5 mL, un ensemble de perfusion de microdiamètre pour ADVATE 2 mL, une seringue stérile de 10 mL,

des tampons stériles imbibés d'alcool, des pansements, une notice d'emballage avec les renseignements thérapeutiques complets à l'intention du médecin et une notice d'emballage à l'intention du patient.

ADVATE doit être reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie avec le produit. Lorsqu'il est reconstitué avec le volume approprié de diluant, le produit contient les stabilisants, ingrédients non médicinaux ou excipients suivants en quantités théoriques :

	Volume de reconstitution – 5 mL	Volume de reconstitution – 2 mL
Mannitol	3,2 % (p/v)	8 % (p/v)
α, α-tréhalose	0,8 % (p/v)	2 % (p/v)
Chlorure de sodium	90 mM	225 mM
Histidine	10 mM	25 mM
Tris-(hydroxyméthyl) aminométhane	10 mM	25 mM
Chlorure de calcium	1,7 mM	4,2 mM
Polysorbate 80	0,01 % (p/v)	0,025 % (p/v)
Glutathion réduit	0,08 mg/mL	0,2 mg/mL

Le facteur von Willebrand recombinant est présent avec le facteur VIII recombinant et aide à le stabiliser en culture. Le produit final ne contient pas plus de 2 ng de facteur von Willebrand recombinant par UI de FAHr, ce qui n'aura pas d'effet significatif sur le plan clinique chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand. Le produit ne contient aucun agent de conservation.

L'activité du FAH, exprimée en UI par fiole, est indiquée sur l'étiquette de chaque fiole d'ADVATE. L'activité biologique est déterminée par dosage *in vitro*, en respectant une norme établie par rapport à l'étalon international de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII de coagulation. L'activité spécifique d'ADVATE est de 4 000 à 10 000 UI/mg de protéine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

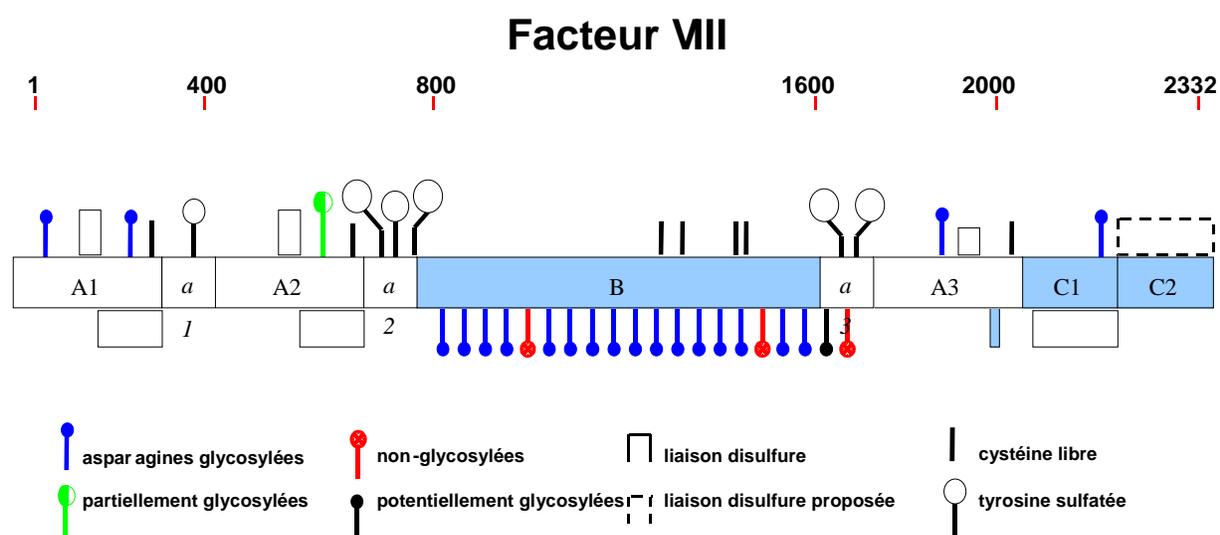
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Facteur antihémophilique (recombinant) **non dérivé du plasma ni de l'albumine**

Nom chimique : Octocog alfa

Formule moléculaire et masse moléculaire : 2 332 acides aminés dont la masse moléculaire est d'environ 280 kDa.

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

ADVATE est une glycoprotéine dimérique produite en utilisant des cellules CHO avec une séquence d'acides aminés identique au facteur antihémophilique (recombinant) autorisé et présentement fabriqué par Baxalta. Les modifications post-traductionnelles d'ADVATE sont similaires au facteur VIII dérivé du plasma.

Inactivation virale

Les procédés de culture cellulaire et de purification dans la fabrication d'ADVATE n'emploient aucun additif d'origine humaine ou animale. Le processus de fabrication inclut une étape spéciale de traitement à l'aide d'un solvant-détergent pour inactiver les virus. Le produit final est obtenu au moyen d'un mélange d'excipients sans protéines et de pH neutre.

ESSAIS CLINIQUES

Prophylaxie et réduction des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants (rapport d'essai clinique 060201)

Dans le cadre d'une étude clinique de phase IV multicentrique, ouverte, prospective, randomisée et contrôlée (060201) sur l'efficacité relative de l'utilisation d'ADVATE dans deux schémas thérapeutiques prophylactiques comparativement à l'efficacité d'un traitement sur demande, 53 patients préalablement traités atteints d'hémophilie A grave ou modérément grave (niveau de facteur VIII < 2 UI/dL) ont été examinés dans l'analyse per protocole. Les sujets ont initialement reçu un traitement sur demande pendant 6 mois et ils ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement prophylactique standard (20-40 UI/kg toutes les 48 heures) ou un traitement prophylactique fondé sur la pharmacocinétique (20-80 UI/kg toutes les 72 heures) pendant 12 mois. Tous les sujets présentaient au début de l'étude des antécédents d'au moins huit hémorragies par année au niveau d'une articulation. Chaque sujet dans l'analyse per protocole a observé > 90 % du nombre prescrit de perfusions prophylactiques; aucun sujet dans l'étude n'a dépassé la limite supérieure de 110 % des perfusions prescrites.

L'âge médian (min., max.) lors du traitement sur demande était de 26 ans (7 ans, 59 ans); de 24,5 ans (7 ans, 59 ans) lors du traitement fondé sur la pharmacocinétique et de 33 ans (10 ans, 55 ans) lors de la prophylaxie standard. Ces résultats reflètent ceux de l'analyse sur l'innocuité (n = 73).

Le nombre de patients dans l'analyse per protocole était de 53. Ce nombre provenait du nombre total de patients exposés au produit expérimental (n = 73) moins 20 patients (27,4 %) qui ne répondaient pas à un ou à plusieurs critères d'inclusion dans cette analyse.

Le taux annualisé d'hémorragies (TAH) a été calculé comme suit :

{ nombre d'épisodes hémorragiques ÷ période de traitement observé en jours } x 365,25.

Cet algorithme a été appliqué à tous les sujets des analyses en intention de traiter et per protocole. Le taux médian annuel d'hémorragies chez les sujets traités sur demande était de 44,0 comparativement à 1,0 chez ceux recevant l'un ou l'autre des traitements prophylactiques. Vingt-deux (22) des 53 (42 %) patients n'ont présenté aucun épisode hémorragique lors de l'un ou l'autre des traitements prophylactiques sur une période d'un an.

Le TAH médian lors de la période de traitement sur demande était de 44 saignements par sujet par année, comparativement à un saignement par sujet par année pour l'un ou l'autre des traitements prophylactiques, ce qui représentait une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$).

Tableau 6
Taux annuel d'hémorragies lors du traitement prophylactique comparativement au traitement sur demande

Paramètres cliniques	Sur demande (n = 53)	Prophylaxie standard (n = 30)	Prophylaxie fondée sur la pharmacocinétique (n = 23)	Toute prophylaxie (n = 53)
Nombre total d'épisodes hémorragiques traités	1 351	77	75	152
TAH (IIQ) médian ¹	44,0 (20,8)	1,0 (2,14)	1,0 (4,1)	1,0 (4,1)
TAH au niveau d'une articulation (IIQ) médian	38,7 (24,8)	0,5 (1,96)	1,0 (4,1)	1,0 (2,1)
TAH non articulaire (IIQ) médian	4,0 (11,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
TAH spontané (IIQ) médian	32,0 (26,9)	0,0 (1,9)	0,0 (2,0)	0,0 (1,9)
TAH causé par un traumatisme (IIQ) médian	11,5 (17,2)	0,0 (1,0)	1,0 (1,0)	0,0 (1,0)

¹ Différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) du TAH médian entre les patients sous tout traitement prophylactique par rapport au traitement sur demande à l'aide du test de Wilcoxon pour observations appariées.
IIQ = intervalle interquartile

Les taux annualisés d'hémorragies par catégorie d'âge lors du traitement sur demande et des schémas thérapeutiques prophylactiques standard ou fondé sur la pharmacocinétique sont indiqués au Tableau 7.

Tableau 7
Taux annualisé d'hémorragies par catégorie d'âge et par tout traitement prophylactique comparativement au traitement sur demande (per protocole)

Catégorie d'âge	Toute prophylaxie					Sur demande				
	n	Min.	Médiane	Max.	Pourcentage de patients ne présentant aucun saignement	n	Min.	Médiane	Max.	Pourcentage de patients ne présentant aucun saignement
Enfants (≥ 7 ans à < 12 ans)	3	0,0	5,2	8,7	33 %	3	38,6	44,0	120,5	Tous les sujets présentent des saignements lors du traitement sur demande
Adolescents (≥ 12 ans à < 16 ans)	4	0,0	5,0	10,0	25 %	4	37,9	58,0	81,4	
Adultes (≥ 16 ans)	46	0,0	1,0	17,4	43 %	46	22,7	44,7	117,8	
Tous les sujets	53	0,0	1,0	17,4	42 %	53	22,7	44,0	120,5	

Dans l'article de Valentino *et coll.*, les résultats d'une analyse ultérieure des patients ayant reçu un traitement prophylactique ont révélé que le TAH médian chez les sujets qui n'avaient pas observé leur traitement était de 20,9 comparativement à 3,0 pour ceux qui l'avaient observé. Les sujets « observants » étaient définis comme ceux qui ont reçu ≥ 90 % du nombre de perfusions leur étant prescrit²⁴.

Efficacité hémostatique :

L'évaluation de l'efficacité hémostatique du traitement des épisodes hémorragiques a constitué un objectif secondaire de l'étude 060201. L'efficacité hémostatique a été évaluée en fonction du nombre de perfusions utilisées pour traiter chaque épisode hémorragique et d'une cote d'efficacité fournie en fonction du sujet (ou du soignant) selon une échelle ordinaire de quatre points.

Tableau 8
Nombre d'épisodes hémorragiques par cote d'efficacité des schémas thérapeutiques
(étude 060201 : Analyse de l'évaluation de l'efficacité hémostatique)

Schéma thérapeutique	Cote d'efficacité	Nombre de sujets	Nombre d'épisodes hémorragiques ^a	Pourcentage d'épisodes hémorragiques
Sur demande	Excellente	50	547	32,70
	Bonne	68	943	56,37
	Moyenne	35	167	9,98
	Aucune	3	3	0,18
	Inconnue	2	13	0,78
	Toutes les cotes	70	1 673	100,00
Prophylaxie standard	Excellente	10	39	41,94
	Bonne	11	38	40,86
	Moyenne	6	16	17,20
	Aucune	0	0	0,00
	Inconnue	0	0	0,00
	Toutes les cotes	18	93	100,00
Prophylaxie fondée sur la pharmacocinétique	Excellente	10	33	23,74
	Bonne	21	75	53,96
	Moyenne	9	11	7,91
	Aucune	2	20	14,39
	Inconnue	0	0	0,00
	Toutes les cotes	25	139	100,00
Toute prophylaxie	Excellente	20	72	31,03
	Bonne	32	113	48,71
	Moyenne	15	27	11,64
	Aucune	2	20	8,62
	Inconnue	0	0	0,00
	Toutes les cotes	43	232	100,00
Tous les schémas thérapeutiques	Excellente	53	619	32,49
	Bonne	69	1 056	55,43
	Moyenne	36	194	10,18
	Aucune	4	23	1,21
	Inconnue	2	13	0,68
	Toutes les cotes	70	1 905	100,00

^a 37 épisodes hémorragiques sont survenus (14 sujets uniques) qui n'ont pas été inclus dans ce tableau, car ces événements ne se sont pas produits alors que les sujets suivaient un schéma thérapeutique. La date était manquante pour un épisode hémorragique; le schéma thérapeutique n'a donc pas été identifié.

Qualité de vie liée à la santé :

Un autre objectif secondaire de l'étude 060201 était d'évaluer les différences entre le traitement sur demande et tout traitement prophylactique sur le plan de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez les sujets âgés de ≥ 14 ans.

Tableau 9

Variation moyenne et médiane des scores des différents domaines de la santé du questionnaire SF-36v1 à la fin des schémas thérapeutiques (tout traitement prophylactique moins le traitement sur demande)^a

Domaine de la santé du questionnaire SF-36	n	Moyenne (écart type)	Médiane (IIQ)
Activité physique (PF)	57	0,89 (7,23)	2,10 (7,74)
Limitations dues à l'état physique (RP)	57	3,56 (12,20)	0,00 (9,44)
Douleur physique (BP)	57	4,13 (9,40)	0,00 (9,42)
Santé perçue (GH)	57	1,36 (7,87)	2,34 (7,03)
Vitalité (VT)	57	0,21 (9,14)	0,00 (9,47)
Vie et relations avec les autres (SF)	57	1,72 (8,59)	0,00 (5,43)
Limitations dues à l'état psychique (RE)	57	-1,29 (9,35)	0,00 (0,00)
Santé psychique (MH)	57	-0,20 (10,14)	0,00 (9,09)
Score de la composante physique	57	3,56 (7,54)	2,76 (7,38)
Score de la composante mentale	57	-1,22 (9,22)	-1,30 (8,19)

^a Seuls les sujets qui ont rempli le questionnaire SF-36 à la fin de chaque période de traitement ont été inclus dans l'analyse. Les variations dans chaque domaine de la santé du questionnaire SF-36 ont été calculées en soustrayant le score du traitement sur demande de celui de tout traitement prophylactique. Les variations positives des scores reflètent l'amélioration de la QVLS de la fin de tout traitement prophylactique à la fin du traitement sur demande.

Il n'y a présentement pas d'études cliniques entreprises avec la concentration de 2 000 UI/fiole ou 3 000 UI/fiole. Toutefois, Baxalta poursuit sa pharmacovigilance (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Données démographiques et méthodologie

Tableau 10

Sommaire des données démographiques des essais cliniques sur les patients hémophiles

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Patients admis (traités) ^a	Plage d'âge	Sexe
069901	<p>Partie 1 : Étude comparative croisée, à répartition aléatoire et à double insu en vue d'évaluer la pharmacocinétique d'ADVATE et du RECOMBINATE</p> <p>Partie 2 : Étude ouverte, multicentrique et non contrôlée évaluant la prophylaxie</p> <p>Partie 3 : Étude comparative croisée, à répartition aléatoire et à double insu en vue d'évaluer le médicament témoin et le produit commercial</p>	<p>Partie 1 Pharmacocinétique : Une seule perfusion : 50 ± 5 UI/kg</p> <p>Partie 2 Prophylaxie : 25 à 40 UI/kg, 3 à 4 fois/semaine</p> <p>Partie 3 Pharmacocinétique : Une seule perfusion : 50 ± 5 UI/kg</p>	111 (106)	≥ 10 ans	111 H

Tableau 10**Sommaire des données démographiques des essais cliniques sur les patients hémophiles**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Patients admis (traités) ^a	Plage d'âge	Sexe
069902	Étude multicentrique ouverte, prospective et non contrôlée sur la prophylaxie chirurgicale (maîtrise de l'hémostase périopératoire au cours d'une intervention chirurgicale, extractions de dents et procédures diagnostiques effractives)	Prise en charge périopératoire Préopératoire : Dose d'attaque, au cours d'une procédure dentaire, en vue d'accroître le taux de facteur VIII de 60 % à 100 % par rapport à la normale; dose d'attaque, au cours d'une intervention majeure/mineure, en vue d'accroître le taux de facteur VIII de 80 % à 120 % par rapport à la normale Bolus ou perfusion continue intra- et postopératoire ou une association des deux : bolus : tel qu'indiqué sur le plan clinique; perfusion continue : taux initial de 4 UI · kg ⁻¹ · h ⁻¹ chez les sujets âgés de plus de 12 ans et de 5 UI · kg ⁻¹ · h ⁻¹ chez les sujets âgés entre 5 et 12 ans, puis ajusté au gré de l'investigateur Traitement de remplacement à domicile prescrit par l'investigateur pour une durée allant jusqu'à 6 semaines pour les interventions orthopédiques majeures et pour une durée allant jusqu'à 2 semaines pour toute autre intervention	59 (58)	≥ 5 ans 7 à 65 ans	59 H

Tableau 10**Sommaire des données démographiques des essais cliniques sur les patients hémophiles**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Patients admis (traités) ^a	Plage d'âge	Sexe
060101	Partie 1 : Détermination des paramètres pharmacocinétiques chez les enfants atteints d'hémophilie grave ou modérément grave Partie 2 : Étude multicentrique, ouverte et non contrôlée sur la prophylaxie chez les enfants atteints d'hémophilie grave ou modérément grave	Partie 1 Pharmacocinétique : Une seule perfusion : 50 ± 5 UI/kg Partie 2 Schéma thérapeutique (déterminé par l'investigateur) : 1. Prophylaxie standard (25 à 50 UI/kg, 3 à 4 fois/semaine) 2. Prophylaxie modifiée (l'investigateur a déterminé la dose et la fréquence) 3. Sur demande (l'investigateur a déterminé la dose et la fréquence)	53 (53)	1 à 5 ans	52 H 1 F
060102	Partie 1 : étude ouverte et à un seul groupe de traitement évaluant les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité d'ADVATE Partie 2 : étude multicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire et à deux groupes de traitement, menée en mode parallèle à la suite de l'étude de base en vue de recueillir des données supplémentaires au sujet de l'efficacité et de l'innocuité.	Partie 1 Pharmacocinétique : Une seule perfusion : 50 ± 5 UI/kg Partie 2 Schéma thérapeutique (déterminé par l'investigateur) : 1. Prophylaxie standard (25 à 40 UI/kg, 3 à 4 fois/semaine) 2. Prophylaxie modifiée (l'investigateur a déterminé la dose et la fréquence) 3. Sur demande (l'investigateur a déterminé la dose et la fréquence)	82 (82)	≥ 10 ans 11 à 67 ans	82 H

Tableau 10**Sommaire des données démographiques des essais cliniques sur les patients hémophiles**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Patients admis (traités) ^a	Plage d'âge	Sexe
BLB-200-01	Partie 1 : Étude comparative croisée, à répartition aléatoire et à double insu en vue d'évaluer la pharmacocinétique d'ADVATE et du RECOMBINATE Partie 2 : Étude ouverte, multicentrique et non contrôlée évaluant la prophylaxie	Partie 1 Pharmacocinétique : Une seule perfusion : 50 ± 5 UI/kg Partie 2 Épisode hémorragique : 10 à 50 UI/kg Prophylaxie : 25 à 40 UI/kg (fréquence déterminée par l'investigateur) Dernière visite : 50 ± 5 UI/kg	15 (15)	10 à 72 ans	15 H
060103	Étude multicentrique, ouverte et non contrôlée sur l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité du FAHr-NDPA en association avec un traitement sur demande ou un traitement prophylactique chez les patients non préalablement traités	Schéma thérapeutique (déterminé par l'investigateur) : 1. Prophylaxie standard : (25 à 50 UI/kg, 3 à 4 fois/semaine) 2. Prophylaxie modifiée (l'investigateur a déterminé la dose et la fréquence) 3. Sur demande (l'investigateur a déterminé la dose et la fréquence) Prise en charge périopératoire (déterminé par l'investigateur) Traitement d'immunotolérance (au besoin, traitement approuvé par le commanditaire)	29 ^b (26)	s.o. (en cours)	29 H ^b (en cours)

H = Homme, F = Femme

s.o. = Sans objet puisque l'étude est toujours en cours

^a Le nombre de patients traités indique le nombre de patients traités au cours de chacune des études cliniques. Les 234 patients traités dans le cadre du programme d'essais cliniques sur ADVATE sont répartis de la façon suivante : 069901 (106), 069902 (34), 060101 (53), 060102 (0), 060103 (26), BLB-B200-01 (15).

^b L'étude clinique 060103 est toujours en cours. La saisie de la banque de données a été effectuée le 27 mars 2006.

Parmi les 234 patients uniques et traités dans le cadre du programme d'essais cliniques, 193 (82,5 %) sujets étaient caucasiens, 15 (6,4 %) sujets étaient noirs, 17 (7,3 %) sujets étaient asiatiques et 7 (3 %) sujets étaient d'une autre race. Les données relatives à la race de deux sujets (0,9 %) étaient manquantes. Parmi les 234 sujets pour qui les données étaient disponibles, 21 (9,0 %) étaient d'origine hispanique.

Résultats de l'étude

Étude de base de phases II et III (rapport d'essai clinique 069901)

Tableau 11

Résultats relatifs à l'efficacité hémostatique de l'étude clinique de base 069901

Paramètre	Résultats relatifs à 510 nouveaux épisodes de saignement traités au moyen d'ADVATE. 162 (32 %) épisodes de saignement spontanés, 228 (45 %) épisodes de saignement causés par un traumatisme et 120 (24 %) épisodes hémorragiques d'étiologie inconnue
Qualité de l'hémostase	Excellente ou bonne réponse : 439 (86 %) Réponse passable : 61 (12 %) Aucune réponse : 1 (0,2 %) Réponse inconnue : 9 (2 %)
Nombre de perfusions requis	Une (1) seule perfusion : 411 (81 %) Deux (2) perfusions : 62 (12 %) Trois (3) perfusions : 15 (3 %) Quatre (4) perfusions ou plus : 22 (4 %)

La fréquence des nouveaux épisodes de saignement survenus pendant le traitement prophylactique de 75 jours d'exposition (≥ 25 UI/kg de poids corporel, trois à quatre fois par semaine) a été calculée en regard de l'étiologie des épisodes de saignement chez 107 patients évaluables ($n = 274$ nouveaux épisodes de saignement). Ces fréquences sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12

Fréquence des nouveaux épisodes de saignement pendant la prophylaxie

Étiologie du saignement	Fréquence moyenne (valeurs extrêmes) des nouveaux épisodes de saignement/sujet/mois
Saignement spontané	0,41 (0,09 à 2,17)
Saignement post-traumatique	0,45 (0,13 à 2,11)
Cause inconnue ^a	0,41 (0,11 à 1,51)
Toutes causes	0,52 (0,0 à 3,88)

^a Cause indéterminée

La fréquence totale des saignements était fonction du degré d'observance du traitement prophylactique prescrit. Chez les patients qui se sont injectés moins de 25 UI/kg par dose d'ADVATE lors de plus de 20 % des perfusions à titre prophylactique, ou qui se sont administrés moins de 3 perfusions par semaine pendant plus de 20 % des semaines de l'étude ($n = 37$), on a constaté une fréquence 2,3 fois plus élevée de saignement, comparativement aux patients qui ont observé fidèlement le traitement prophylactique prescrit au moins 80 % du temps et pour au moins 80 % des doses ($n = 70$).

Étude de prolongation de phases II et III (rapport d'étude clinique 060102)

Tableau 13

Résultats relatifs à l'efficacité hémostatique de l'étude clinique de base 060102

Paramètre	Résultats relatifs à 837 nouveaux épisodes de saignement traités au moyen d'ADVATE. 232 (28 %) épisodes de saignement spontanés, 379 (45 %) épisodes de saignement causés par un traumatisme et 226 (27 %) épisodes de saignement d'étiologie inconnue
Qualité de l'hémostase	Excellente ou bonne réponse : 673 (80,4 %) Réponse passable : 140 (16,7 %) Aucune réponse : 1 (0,1 %) Réponse inconnue : 23 (2,7 %) ^a
Nombre de perfusions requis	Une (1) seule perfusion : 521 (62,2 %) Deux (2) perfusions : 216 (25,8 %) Trois (3) perfusions : 23 (2,7 %) Quatre (4) perfusions ou plus : 75 (9 %) Aucun traitement : 2 (0,3 %)

^a On ne disposait d'aucun dossier de traitement ou la nécessité d'un traitement n'a pu être établie pour 20 des 23 épisodes de saignement d'étiologie inconnue. Deux des 23 épisodes de saignement observés chez 2 sujets ne nécessitaient aucun traitement alors qu'un seul épisode hémorragique a été traité, en partie, au moyen d'un produit de facteur VIII (classé comme « inconnu »).

Lors de l'étude de prolongation de phases II et III menée auprès de patients préalablement traités dans le cadre de l'étude de base de phases II et III, on a recueilli des données supplémentaires sur l'efficacité d'ADVATE. En outre, on a effectué une analyse de l'efficacité chez 82 patients admis qui se sont administrés eux-mêmes ADVATE, fabriqué à Neuchâtel, dans le cadre d'un traitement prophylactique de routine pour une période minimale de 75 jours. Parmi les 82 sujets admis à l'étude, 81 patients ont reçu le médicament à l'étude par perfusion à au moins une reprise. Leurs données font partie de l'ensemble des données sur l'efficacité hémostatique recueillies. Comme on l'avait fait lors de l'étude de base de phases II et III, les nouveaux épisodes de saignement ont été traités par ADVATE, et la qualité de l'hémostase a été décrite comme excellente, bonne, passable ou nulle. Au total, 837 nouveaux épisodes de saignement sont survenus chez 70 des 81 patients traités au moyen d'ADVATE. Selon l'étiologie de ces saignements, 45 % des saignements avaient été causés par un traumatisme et 28 % étaient survenus spontanément; pour les 27 % restants, la cause était indéterminée. La réponse au traitement par ADVATE, dans la plupart des nouveaux épisodes de saignement (80,4 %), a été qualifiée d'excellente ou de bonne. En outre, 62,2 % des épisodes de saignement ont été résolus à l'aide d'une seule perfusion, et 25,8 % de plus ont été résolus lors de la deuxième perfusion. Par conséquent, 88 % de tous les épisodes de saignement ont nécessité une ou deux perfusions du médicament à l'étude.

Étude pédiatrique de phases II et III auprès de patients préalablement traités (rapport d'étude clinique 060101)

Tableau 14

Résultats de l'efficacité hémostatique au cours de l'étude clinique de base 060101

Paramètre	Sur les 409 épisodes de saignement signalés dans le cadre de l'étude clinique, 354 ont été traités au moyen d'ADVATE chez 44 sujets. Neuf (9) sujets n'ont subi aucun épisode hémorragique. 73 (17,8 %) épisodes de saignement spontanés, 198 (48,4 %) épisodes de saignement causés par un traumatisme, 136 (33,3 %) épisodes hémorragiques d'étiologie inconnue et 2 (0,5 %) épisodes de saignement postopératoires. Les résultats concernant la qualité de l'hémostase et le nombre de perfusions requis afin de traiter un saignement ont été calculés à partir de 354 épisodes de saignements traités au moyen d'ADVATE.
Qualité de l'hémostase	Excellente ou bonne réponse : 332 (93,8 %) Réponse passable : 17 (4,8 %) Réponse inconnue : 5 (1,4 %)
Nombre de perfusions requis	Une (1) ou deux (2) perfusions : 319 (90,1 %) Trois (3) perfusions : 19 (5,4 %) Quatre (4) perfusions ou plus : 16 (4,5 %)

Cette étude clinique multicentrique, ouverte, prospective et non contrôlée était menée auprès de 53 patients pédiatriques préalablement traités âgés de moins de 6 ans et atteints d'hémophilie A grave ou modérément grave (facteur VIII initial ≤ 2 %). L'étude comportait deux parties. La partie 1 consistait en une évaluation ouverte des paramètres pharmacocinétiques et de l'innocuité à court terme d'ADVATE à la suite d'une dose unique de 50 ± 5 UI/kg de poids corporel. La partie 2 consistait quant à elle en une évaluation ouverte de l'immunogénicité, de l'efficacité hémostatique et de l'innocuité d'ADVATE. Les sujets ont poursuivi un traitement au moyen d'ADVATE pendant au moins 50 jours ou pour une durée totale de 6 mois, selon la première de ces éventualités.

En présence d'un épisode hémorragique, la dose médiane était de $42,9 \pm 19,38$ UI/kg. Le taux médian annuel d'hémorragies au niveau d'une articulation était de 0,00 chez les sujets recevant un traitement prophylactique standard ($n = 21$), de 0,00 chez les sujets recevant un traitement prophylactique modifié ($n = 37$) et de 14,18 chez ceux recevant un traitement sur demande ($n = 5$).

Tableau 15

Résultats de l'étude clinique de base 069902 relativement à l'efficacité hémostatique

Paramètre	Résultats chez 58 sujets qui ont subi 65 interventions chirurgicales alors qu'ils étaient traités au moyen d'ADVATE (57 sujets ont terminé l'étude) (22 chirurgies majeures, 35 chirurgies mineures, 8 chirurgies dentaires) 24 évaluations ont été effectuées au moment du retrait du drain
Qualité de l'hémostase intra- et postopératoire	Évaluation intraopératoire : Excellente ou bonne : 61 sur 65 (94 %) Évaluation postopératoire : Excellente ou bonne : 62 sur 65 (95 %)
Maîtrise de l'hémorragie à l'emplacement du drain au moment de son retrait	Excellente ou bonne : 20 sur 24 (83 %) Passable : 2 (8,3 %) Inconnue : 1 Aucune : 1

Tous les patients ont reçu, avant l'intervention chirurgicale, ADVATE en bolus, à des doses visant à augmenter, de 10 à 30 minutes après l'injection, le taux plasmatique de facteur VIII de 60 % à 100 %, pour des chirurgies dentaires, et de 80 % à 120 % pour tous les autres types de chirurgies. Pour 59 des 63 chirurgies, le taux de facteur VIII cible a été atteint ou dépassé à la suite d'une dose de charge unique allant de 29,3 UI/kg à 104,6 UI/kg. Pour 2 chirurgies, les données relatives aux taux de facteur VIII après la perfusion manquaient et, pour 4 chirurgies, les taux de facteur VIII préopératoires n'ont pas été atteints. Néanmoins, aucun patient n'a reçu de dose de charge supplémentaire en bolus. ADVATE a été administré par perfusion continue à 18 patients de l'étude. Une dose de charge en bolus suivie d'une perfusion continue a été administrée à 4 patients subissant une chirurgie majeure. La moyenne des doses calculées en fonction du poids corporel administrées à ces 4 patients était de 43 UI/kg, induisant un taux quotidien moyen de facteur VIII de 97 %. Pour les chirurgies mineures, la moyenne des doses calculées en fonction du poids corporel administrées par perfusion était de 46 UI/kg, induisant un taux quotidien moyen de facteur VIII de 86 %. ADVATE n'a été administré en perfusion continue pour aucune chirurgie dentaire.

Le Tableau 16 présente une brève description des classifications des interventions ainsi que la durée d'exposition au médicament.

Tableau 16
Classifications des interventions et exposition au médicament

Classifications des interventions	Nombre d'interventions	Nombre de perfusions Moyenne ± E.T.	Dose (UI/kg)	
			Médiane	Intervalle
Majeure	22	51,1 ± 18,9	1 490	724,9 à 2 415,0
Mineure	35	22,3 ± 14,0	691,4	107,8 à 2 404,2
Soins dentaires	8	6,3 ± 5,6	174,4	40,8 à 317,0

Dans l'ensemble, les évaluations de l'efficacité hémostatique périopératoire étaient très similaires, quel que soit le type d'administration (bolus ou perfusion continue). De plus, les pertes sanguines estimées étaient inférieures aux pertes sanguines maximales prévues pour 55 des 58 interventions chirurgicales. Les valeurs estimées manquaient pour 7 interventions, et les pertes sanguines estimées étaient supérieures aux pertes sanguines maximales prévues pour 3 interventions.

Au total, 23 saignements ont été signalés : 16 épisodes de saignement et 7 hématomes. Deux épisodes de saignement sont survenus au champ opératoire dans les 14 jours suivant la chirurgie, considérés par conséquent comme des hémorragies postopératoires. Dix (10) des épisodes de saignement, non considérés comme postopératoires, ont été traités au moyen d'ADVATE. La qualité de l'hémostase a été décrite comme excellente ou bonne pour 8 épisodes de saignement, passable pour 1 épisode et nulle pour 1 épisode. En ce qui a trait aux traitements définis comme passables ou nuls, l'investigateur a indiqué que les événements étaient probablement associés à une arthrite préexistante et non à un saignement. Les quatre autres épisodes de saignement n'étaient pas associés à l'intervention chirurgicale. On a également observé 7 hématomes. Pour 4 de ces 7 hématomes, le sang a été évacué par une intervention chirurgicale. Chez 11 sujets, la clairance du facteur VIII était < 5 mL/kg/h. Chez 3 sujets, elle se situait entre 5 et 9 mL/kg/h. Chez 1 sujet, elle oscillait entre 6,8 et 20,8 mL/kg/h, ce qui coïncidait avec une infection liée à un cathéter veineux central. L'hémostase a été maintenue en tout temps dans tous les cas.

Études comparatives sur la biodisponibilité

Étude de base de phases II et III (rapport d'étude clinique 069901)

Une étude comparative croisée, à répartition aléatoire, a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'ADVATE (médicament à l'étude) et le produit déjà homologué, RECOMBINATE FAHr (médicament témoin). Les patients de l'étude ont d'abord reçu une perfusion de l'une des 2 préparations à la dose de 50 ± 5 UI/kg de poids corporel, en période

d'hémostase. La deuxième préparation a été administrée en perfusion à la dose de 50 ± 5 UI/kg, en période d'hémostase, après une période sans coagulant de 72 heures à 4 semaines suivant la perfusion de la première préparation. L'ordre d'administration de chaque préparation a été déterminé de façon aléatoire. Les paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe de la concentration du facteur VIII en fonction du temps [ASC], taux de facteur VIII maximal après la perfusion [C_{\max}], taux de récupération *in vivo*, demi-vie, clairance [Cl], temps de séjour moyen [TSM], volume de distribution à l'état d'équilibre [VEQ]) ont été calculés d'après l'activité du facteur VIII mesurée dans les échantillons de sang prélevés immédiatement avant la perfusion et à intervalles uniformisés (jusqu'à 48 heures après chaque perfusion).

Au total, 56 sujets ont été admis à cette étude et répartis de façon aléatoire entre les groupes de traitement. De ces patients, 52, composant la population traitée (intention de traiter), ont reçu au moins 1 perfusion du médicament à l'étude et ont présenté des données pharmacocinétiques analysables et 30, composant la population ayant respecté le protocole (per protocole), ont satisfait aux critères d'admissibilité à l'étude et ont présenté des données pharmacocinétiques complètes. Les valeurs moyennes (dans les limites) des paramètres pharmacocinétiques pour chaque préparation sont présentées au Tableau 17. Pour l' $ASC_{0-48\text{ h}}$ et le taux de récupération *in vivo*, les intervalles de confiance à 90 % des rapports des valeurs moyennes de la préparation à l'étude et de la préparation témoin étaient dans les limites de la bioéquivalence de 0,80 et de 1,25, aussi bien dans la population respectant le protocole ($n = 30$) que dans la population traitée ($n = 52$).

Tableau 17
Paramètres pharmacocinétiques de RECOMBINATE FAHr et d'ADVATE

Paramètre	RECOMBINATE FAHr (n = 30)	ADVATE (n = 30)	Écart moyen ln (ASC _{0-48 h}) per protocole	Intervalle de confiance à 90 % pour l'écart moyen per protocole
ASC _{0-48 h} (UI·h/dL) ^a	1 515 (970 à 2 205)	1 533 (876 à 2 642)	-0,001	-0,040 à 0,038
C _{max} (UI/dL)	127 (73 à 199)	119 (77 à 195)		
Récupération <i>in vivo</i> [(UI/dL)/(UI/kg)] ^b	2,55 (1,47 à 3,89)	2,40 (1,54 à 3,88)	-0,057	-0,089 à -0,024
Demi-vie (h)	11,39 (7,89 à 18,12)	11,98 (6,74 à 24,70)		
TSM (h)	14,67 (9,41 à 25,36)	15,69 (8,63 à 34,25)		
VEQ (dL/kg)	0,46 (0,31 à 0,68)	0,47 (0,29 à 0,67)		
Cl (dL/kg/h)	0,03 (0,02 à 0,05)	0,03 (0,02 à 0,06)		

^a Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de facteur VIII en fonction du temps de 0 à 48 heures après la perfusion.

^b Calculé comme suit : (C_{max} – concentration initiale de facteur VIII), divisé par la dose (UI/kg), où C_{max} correspond à la concentration maximale du facteur VIII après la perfusion.

On a déterminé l'équivalence entre RECOMBINATE FAHr et ADVATE en fonction du log naturel de la moyenne de l'ASC_{0-48h} pour la population per protocole et de la valeur moyenne transformée de l'ASC (ASC_{0-∞}) pour les patients en intention de traiter. Les intervalles de confiance (IC) se situaient dans les limites d'équivalence de -0,223 et 0,223 (équivalant à un IC situé entre 80 % et 125 %), ce qui démontrait l'équivalence entre ADVATE et RECOMBINATE FAHr, quant à l'ASC et au taux de récupération dans les analyses per protocole et en intention de traiter.

Chez 70 sujets de l'étude, on a en outre évalué le taux de récupération *in vivo* à l'état d'équilibre, sans saignement, 30 minutes, 1 heure et 3 heures après la perfusion d'ADVATE, à la dose de 50 ± 5 UI/kg de poids corporel, soit après la première exposition au médicament à l'étude (n = 53), soit après au moins 75 jours d'exposition à ADVATE (n = 17). Les valeurs moyennes ainsi que les valeurs extrêmes (entre parenthèses) du taux de récupération sont décrites au Tableau 18.

Tableau 18
Taux de récupération *in vivo*^a d'ADVATE après la première exposition
et après ≥ 75 jours d'exposition

Moment de l'évaluation	Première exposition (n = 53)	≥ 75 jours d'exposition (n = 17)
30 minutes après la perfusion	2,24 (1,25 à 3,65)	2,35 (1,71 à 3,18)
1 heure après la perfusion	2,05 (1,23 à 3,77)	2,18 (1,04 à 3,05)
3 heures après la perfusion	1,67 (0,89 à 3,45)	1,71 (1,34 à 2,57)

^a Tous les taux de récupération sont exprimés sous la forme d'un quotient de la concentration (UI/dL) par la dose (UI/kg).

Étude de prolongation de phases II et III (rapport d'étude clinique 060102)

L'étude de prolongation de phases II et III a permis de comparer la pharmacocinétique d'ADVATE (paramètres décrits précédemment) au début du traitement avec les paramètres d'ADVATE mesurés après 75 jours d'exposition. Cette comparaison a été réalisée à l'aide de données provenant d'un sous-groupe de sujets de l'étude de base de phases II et III admis à l'étude de prolongation de phases II et III. Les sujets de l'étude ont été traités par ADVATE à la dose de 50 ± 5 UI/kg de poids corporel en période d'hémostase, et l'activité du facteur VIII a été mesurée dans des échantillons de sang prélevés immédiatement avant chaque perfusion et à intervalles uniformisés jusqu'à 48 heures après la perfusion.

Au total, 22 sujets ont été inclus dans l'analyse per protocole. Les valeurs moyennes (dans les limites) des paramètres pharmacocinétiques mesurés avant et après un minimum de 75 jours d'exposition sont présentées au Tableau 19. L'ASC total et le taux de récupération *in vivo* ont été comparés en utilisant des intervalles de confiance à 95 % calculés pour les écarts moyens (logarithmes naturels [ln]) de ces paramètres au début du traitement et après une durée d'exposition ≥ 75 jours. L'intervalle de confiance à 95 % pour l'ASC (-0,108 à 0,022) et la récupération *in vivo* (-0,065 à 0,195) incluait la valeur zéro, ce qui signifie qu'il n'y avait pas de différence entre ces paramètres.

Tableau 19
Sommaire des paramètres pharmacocinétiques d'ADVATE

Paramètre	Paramètres au début du traitement ^a					Paramètres après une durée d'exposition ≥ 75 jours ^b				
	n	Moyenne	E.T.	Min.	Max.	n	Moyenne	E.T.	Min.	Max.
ASC total (UI·h/dL)	22	1 409 (1 441) ^c	465	892	2 696	22	1 368 (1 372) ^c	517	850	3 012
C _{max} (UI/dL)	22	114 (112) ^c	20	77	151	22	119 (116) ^c	26	73	177
Récupération corrigée [(UI/dL)/(UI/kg)]	22	2,31 (2,27) ^c	0,42	1,54	3,02	22	2,38 (2,32) ^c	0,54	1,46	3,56
Demi-vie (h)	22	11,30	3,05	6,74	17,96	22	11,14	2,06	7,67	16,06
Clairance [dL/(kg·h)]	22	0,04	0,01	0,02	0,06	22	0,04	0,01	0,02	0,06
TSM (h)	22	14,53	4,28	8,63	23,38	22	13,83	3,44	8,04	21,19
VEQ (dL/kg)	22	0,49	0,09	0,32	0,67	22	0,50	0,11	0,31	0,73

^a Étude clinique Baxalta 069901 sur ADVATE

^b Étude clinique Baxalta 060102 sur ADVATE

^c Moyenne géométrique

Étude de phase I sur la reconstitution dans 2 mL de diluant par rapport à 5 mL (rapport d'étude clinique 060702)

Une étude croisée, randomisée et ouverte, visant à comparer la pharmacocinétique et l'innocuité d'ADVATE reconstitué dans 2 mL d'eau stérile pour injection par rapport à 5 mL, a été menée auprès de sujets atteints d'hémophilie A grave (activité du facteur VIII [FVIII] ≤ 1 % de la normale). L'étude comprenait une cohorte d'adolescents/adultes (de 13 à 52 ans) ainsi qu'une cohorte d'enfants (de 2 à 12 ans). Dans la cohorte d'adolescents/adultes, les paramètres pharmacocinétiques complets (aire sous la courbe [ASC_{0-48 h}], aire sous la courbe totale [ASC_{0-∞}], taux de récupération, demi-vie [t_{1/2}], clairance [Cl], temps de séjour moyen [TSM], volume apparent de distribution à l'état d'équilibre [VEQ] et concentration maximale [C_{max}]) ont été déterminés et comparés pour la dose unique (50 UI/kg \pm 100 UI) d'ADVATE reconstitué dans 2 mL et 5 mL d'eau stérile pour injection. Dans la cohorte d'enfants, le taux de récupération a été déterminé et comparé pour une dose unique (50 UI/kg) d'ADVATE reconstitué dans 2 mL et 5 mL d'eau stérile pour injection. Une période de sevrage d'au moins 72 heures, mais d'au plus 30 jours entre le dernier prélèvement de sang et la perfusion suivante devait être observée dans les deux cohortes.

Cinquante-deux sujets ont été admis et 42 d'entre eux ont reçu au moins 1 perfusion (27 adultes/adolescents et 15 enfants). Des 27 adultes/adolescents, 8 ont été exclus de l'analyse per protocole et des données per protocole composées de 19 adultes/adolescents. Les données sur les sujets en intention de traiter ont été recueillies auprès de 27 adultes/adolescents et 15 enfants. Les paramètres pharmacocinétiques de la cohorte composée d'adultes/adolescents selon les données per protocole sont indiqués au Tableau 20.

Les valeurs moyennes (\pm ET) de l'ASC_{0-48h} dans la population per protocole étaient de 1 298,67 \pm 380,60 UI·h/dL pour la perfusion de 2 mL et de 1 363,56 \pm 487,57 UI·h/dL pour la perfusion de 5 mL. La détermination per protocole de la bioéquivalence était fondée sur le log naturel des valeurs moyennes transformées de l'ASC_{0-48h} pour les perfusions de 2 mL et de 5 mL d'ADVATE. La différence quant aux moyennes des moindres carrés (2 mL à 5 mL) était de -0,052 et l'intervalle de confiance à 90 % (IC à 90 %) pour cette différence était de -0,117 à 0,012. Cet IC à 90 % se situait dans les limites de bioéquivalence de -0,223 à 0,223 (équivalent à un IC situé entre 80 % et 125 %), ce qui démontrait l'équivalence sur le plan de l'ASC_{0-48h}.

Tableau 20

Paramètres pharmacocinétiques d'ADVATE (FAHr-NDPA) reconstitué par l'ajout de 5 mL d'eau stérile pour injection et d'ADVATE reconstitué par l'ajout de 2 mL d'eau stérile pour injection (étude 060702 : per protocole)

Paramètre	FAHr-NDPA reconstitué par l'ajout de 5 mL d'eau stérile pour injection (n = 19) Moyenne (± E.T.)	FAHr-NDPA reconstitué par l'ajout de 2 mL d'eau stérile pour injection (n = 19) Moyenne (± E.T.)	Écart moyen per protocole	Intervalle de confiance à 90 % pour l'écart moyen per protocole
ASC _{0-48 h} (UI·h/dL) ^a	1363,56 (487,57)	1298,67 (380,60)	-0,052 ^b	-0,117, 0,012
C _{max} (UI/dL)	107,89 (17,95)	104,42 (19,35)		
Taux de récupération <i>in vivo</i> [(UI/dL)/(UI/kg)] ^c	2,00 (0,36)	1,93 (0,35)	-0,064 ^d	-0,111, -0,018
Demi-vie (h)	12,50 (2,89)	12,54 (3,80)		
TSM (h)	14,34 (4,27)	14,79 (5,24)		
VEQ (dL/kg)	0,51 (0,13)	0,54 (0,13)		
Cl (mL/(kg·h))	3,81 (1,20)	3,85 (0,95)		

^a Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de facteur VIII en fonction du temps de 0 à 48 heures après la perfusion.

^b Différences quant aux moyennes des moindres carrés de ln (ASC_{0-48 h}).

^c Calculé comme suit : (C_{max} – concentration initiale de facteur VIII), divisé par la dose (UI/kg), où C_{max} correspond à la concentration maximale du facteur VIII après la perfusion

^d Différences quant aux moyennes des moindres carrés de ln (taux de récupération *in vivo*).

On a déterminé la bioéquivalence entre ADVATE reconstitué par l'ajout de 5 mL d'eau stérile pour injection et ADVATE reconstitué par l'ajout de 2 mL d'eau stérile pour injection en fonction du log naturel de la moyenne de l'ASC_{0-48 h} et du log naturel de la moyenne du taux de récupération dans les analyses per protocole *in vivo* primaires établies pour la bioéquivalence. Pour ces deux paramètres, les intervalles de confiance (IC) à 90 % se situaient dans les limites d'équivalence de -0,223 à 0,223 (équivalant à un IC situé entre 80 % et 125 %), montrant ainsi la bioéquivalence quant à l'ASC_{0-48 h} et au taux de récupération *in vivo* ajusté. Des résultats constants ont été obtenus lorsque les données en intention de traiter étaient utilisées, ce qui appuie les résultats per protocole.

Chez quinze sujets pédiatriques, le taux de récupération *in vivo* a été évalué 30 minutes après la perfusion d'ADVATE reconstitué par l'ajout de 2 mL et de 5 mL d'eau stérile pour injection à une dose de 50 UI/kg.

Les résultats quant au taux de récupération *in vivo* sont présentés au Tableau 21.

Les analyses sur l'innocuité ont montré qu'ADVATE reconstitué par l'ajout de 2 mL et de 5 mL d'eau stérile pour injection est sûr et bien toléré chez les adultes.

Deux réactions d'intensité légère au point de perfusion (induration/gonflement et ecchymose), considérées comme étant liées au processus de perfusion par les investigateurs, ont été observées chez deux patients pédiatriques après l'administration de la perfusion de 2 mL.

Tableau 21

Paramètres pharmacocinétiques d'ADVATE (FAHr-NDPA) reconstitué par l'ajout de 5 mL d'eau stérile pour injection et d'ADVATE reconstitué par l'ajout de 2 mL d'eau stérile pour injection (étude 060702 : patients pédiatriques en intention de traiter)

Paramètre	FAHr-NDPA reconstitué par l'ajout de 2 mL d'eau stérile pour injection (n = 14 ^a) Moyenne (± E.T.)	FAHr-NDPA reconstitué par l'ajout de 5 mL d'eau stérile pour injection (n = 15) Moyenne (± E.T.)
Taux de récupération <i>in vivo</i> [(UI/dL)/(UI/kg)]	1,43 (0,36)	1,67 (0,25)

^a Le sujet 120001 n'a reçu qu'une perfusion (de 2 mL) dans le cadre de l'étude pharmacocinétique. Ce tableau ne présente pas les résultats des données appariées.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Sommaire des données non cliniques

Pharmacologie de base

RECOMBINATE FAHr, qui n'est plus vendu au Canada, est commercialisé depuis 1992 aux États-Unis, dans les pays de l'Union européenne et dans plus de 30 autres pays pour le traitement et la prévention des hémorragies chez les personnes atteintes d'hémophilie A. Le profil d'innocuité de RECOMBINATE FAHr est bien établi par des études cliniques prospectives ainsi que par le programme de pharmacovigilance.

Pour effectuer la mise au point d'ADVATE, Baxalta a modifié le processus de fermentation, la purification et la préparation du produit final, ce qui a permis d'éliminer l'utilisation de matières premières humaines ou animales à tous les stades de la fabrication. La même lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois (CHO) issue du génie génétique et utilisée pour fabriquer RECOMBINATE FAHr a été adaptée à un milieu de culture cellulaire exempt de protéines. Le processus de purification en aval des milieux de culture riches en facteur antihémophilique

(recombinant) est très semblable au processus utilisé pour la fabrication de RECOMBINATE FAHr. Une étape spéciale d'inactivation virale (à l'aide d'un solvant-détergent) a été ajoutée au processus de purification, entre les étapes de la chromatographie sur colonne cationique et sur colonne anionique. Le produit final est obtenu en élaborant une préparation contenant la substance médicamenteuse en vrac (ADVATE) et un mélange d'excipients sans protéines, de pH neutre, contenant des sels (chlorure de sodium, chlorure de calcium), un disaccharide stabilisant (tréhalose), un agent gonflant (mannitol), des tampons (TRIS, histidine) et un agent réducteur (glutathion). Ces innovations apportées au processus de fabrication et à la composition du produit ont permis d'élaborer un concentré de facteur antihémophilique (recombinant) qui n'entraîne pratiquement aucun risque de transmission d'agents fortuits contaminants provenant de sources humaines ou animales exogènes.

La stratégie de développement non clinique visait à démontrer qu'ADVATE et RECOMBINATE FAHr sont semblables. À cette fin, on a comparé les propriétés physicochimiques, les paramètres pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de RECOMBINATE FAHr et d'ADVATE.

Pour évaluer l'efficacité hémostatique de RECOMBINATE FAHr (produit témoin) et d'ADVATE (produit à l'étude), on a eu recours à des souris dépourvues de l'exon 16, c'est-à-dire atteintes d'hémophilie A grave. Les deux produits ont été évalués quant à leur capacité de réprimer l'hémorragie et d'augmenter les taux plasmatiques de facteur VIII.

Les résultats de l'étude ont démontré qu'ADVATE et le RECOMBINATE FAHr avaient accru de façon significative l'activité du facteur VIII dans le plasma des souris (l'activité est passée de < 1 UI/dl à environ ≥ 19 UI/dL) et les deux produits ont rétabli l'hémostase. Les comparaisons statistiques des données ont démontré que le RECOMBINATE FAHr et les préparations au stade expérimental d'ADVATE avaient rétabli l'hémostase de façon comparable.

On a mesuré l'activité du facteur VIII dans le plasma de souris hémophiles dépourvues de l'exon 16, pour des groupes d'animaux distincts (3 par sexe par groupe). L'activité du facteur VIII a été mesurée par immunocapture à l'aide d'anticorps monoclonaux non neutralisants et dosage de l'activité d'un substrat chromogène. Les résultats démontrent que l'activité du facteur VIII chez les animaux ayant reçu ADVATE et chez les animaux ayant reçu RECOMBINATE FAHr était comparable, et significativement plus grande que dans les groupes témoins.

Lorsqu'on a administré à un chien berger shetland mâle adulte, hémophile, sous anesthésie, la substance médicamenteuse (FAHr) en vrac (100 UI/kg) ou HEMOFIL T (100 UI/kg), l'activité coagulante du facteur VIII a été rétablie et la durée du saignement de l'épiderme a été

abrégée. Les demi-vies du FAHr en vrac et de HEMOFIL T ont été équivalentes (4,5 heures pour le FAHr et de 4 à 5,2 heures pour HEMOFIL T). À l'aide des mêmes paramètres d'évaluation de l'efficacité, des études additionnelles ont confirmé l'efficacité de la substance médicamenteuse (FAHr) en vrac chez des chiens hémophiles.

Pharmacologie de l'innocuité

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer la pharmacologie de l'innocuité d'ADVATE. Deux études ont toutefois été réalisées pour évaluer *in vivo* et *in vitro* la pharmacologie de l'innocuité de RECOMBIMATE FAHr. Les études *in vivo* ont été menées chez la souris, le rat et le chien. L'étude *in vitro* a porté sur des tissus isolés de rat et de cobaye. À des doses intraveineuses jusqu'à 1 000 UI/kg, RECOMBIMATE FAHr (produit à l'étude) a été sans effets sur le comportement général, le système nerveux central, le système nerveux végétatif, les appareils cardiovasculaire et respiratoire; de même, le produit a été sans effets sur les muscles lisses, l'appareil digestif, la fonction rénale, l'activité locomotrice et la température corporelle.

Les effets de RECOMBIMATE FAHr sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire ont été évalués chez le chien. Trois chiens beagle, sous anesthésie par le pentobarbital, ont reçu la substance médicamenteuse en vrac de RECOMBIMATE en perfusion, à des doses de 100, 150 et 500 UI/kg, à intervalles de 30 minutes. Les résultats de cette étude permettent de croire que RECOMBIMATE FAHr n'a pas altéré la fonction normale de l'appareil respiratoire ni de l'appareil circulatoire chez ces chiens, dans les conditions de cette étude.

On a évalué la pharmacologie de l'innocuité dans une deuxième étude chez une femelle beagle. La chienne a reçu des injections intraveineuses consécutives de la substance médicamenteuse en vrac de RECOMBIMATE provenant de trois lots différents : le jour 1 à la dose de 100 UI/kg, le jour 2 à la dose de 200 UI/kg et le jour 4 à la dose de 100 UI/kg. Jusqu'à 120 minutes après la perfusion, on n'a observé aucun effet toxique sur le cœur, la fréquence respiratoire ni la température rectale de l'animal.

Dans les études menées au cours du développement non clinique, le facteur antihémophilique (recombinant) RECOMBIMATE et ADVATE ont manifesté une efficacité comparable pour réprimer les saignements et rétablir les taux plasmatiques de facteur VIII chez les souris hémophiles.

La pharmacologie de l'innocuité de RECOMBIMATE FAHr et de la substance médicamenteuse en vrac RECOMBIMATE a été évaluée chez la souris, le rat et le chien, ainsi que dans des tissus isolés de rat et de cobaye, dans le cadre du programme de développement non clinique de RECOMBIMATE FAHr. À des doses intraveineuses allant jusqu'à 1 000 UI/kg, RECOMBIMATE FAHr a été sans effets sur le comportement général, les appareils

cardiovasculaire et respiratoire, le système nerveux central et le système nerveux végétatif des animaux étudiés, de même que sur les muscles lisses, l'appareil digestif, la fonction rénale, l'activité locomotrice, la température corporelle et le transport du charbon dans les voies digestives. Ces résultats permettent de croire que RECOMBIMATE FAHr n'a pas altéré les paramètres physiologiques mesurés ni modifié les effets des médicaments témoins de l'étude.

Profil pharmacocinétique

RECOMBIMATE FAHr et ADVATE ont présenté des profils pharmacocinétiques semblables chez des rats Sprague-Dawley mâles. Aucun écart du temps d'élimination totale d'ADVATE et de RECOMBIMATE FAHr de la circulation de ces animaux n'a été observé. L'absence d'écarts statistiquement significatifs pour tous ces paramètres pharmacocinétiques démontre que RECOMBIMATE FAHr et ADVATE ont des profils pharmacocinétiques comparables.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie ont été menées à l'aide de la préparation au stade expérimental et de la préparation sélectionnée d'ADVATE (ou de leurs véhicules respectifs) pour comparer le profil d'innocuité d'ADVATE à celui du facteur antihémophilique (recombinant) RECOMBIMATE. Dans le cas de la préparation sélectionnée ADVATE, 4 études sur la toxicité aiguë ont été réalisées ainsi que 2 études sur l'irritation des tissus. On a également réalisé 2 études de 30 jours sur les effets de doses répétées pour évaluer le profil de toxicité des véhicules de la préparation choisie, ne contenant pas le principe actif du médicament. ADVATE dans les préparations au stade expérimental et dans les véhicules des préparations au stade expérimental a été évalué à toxicité aiguë, à toxicité de doses répétées des préparations au stade expérimental en l'absence de FAHr et dans des études d'irritation des tissus. Selon ces études, ADVATE et RECOMBIMATE FAHr ont des profils de toxicité semblables.

Une analyse documentaire exhaustive a aussi permis d'évaluer la toxicité et l'innocuité des principaux excipients utilisés dans le véhicule de la préparation choisie d'ADVATE. Ces excipients sont le tréhalose, le mannitol, le glutathion réduit, le TRIS et l'histidine. Cette analyse n'a pas soulevé de préoccupations quant à l'innocuité de ces substances chez des personnes atteintes d'hémophilie A.

Dans les études sur la toxicité aiguë, l'administration d'une seule perfusion intraveineuse de la préparation sélectionnée d'ADVATE, à des doses allant jusqu'à 4 750 UI/kg, n'a pas produit d'effet toxique ni chez le rat ni chez le lapin. On n'a observé aucune irritation veineuse au point d'injection d'ADVATE à la dose de 3 800 UI/kg ni d'irritation périverneuse à la dose de 38 UI/kg, dans les 2 cas chez le lapin. On a également évalué les résultats des études sur la toxicité aiguë et sur l'irritation tissulaire des premières préparations au stade expérimental

d'ADVATE dans le cadre de ce programme de développement non clinique d'ADVATE; les résultats de ces études sont inclus dans la demande d'homologation comme preuve additionnelle de l'innocuité de certains excipients de la préparation d'ADVATE.

On n'a pas évalué les préparations au stade expérimental ni la préparation sélectionnée d'ADVATE (c.-à-d., incluant le principe actif) dans les études sur la toxicité de doses répétées réalisées dans le cadre du programme de développement non clinique d'ADVATE. On a plutôt mené des études de 30 jours sur la toxicité de doses répétées chez le rat et le lapin, en administrant le volume maximal du point de vue technique (équivalent à une dose humaine allant jusqu'à 40 mL/kg) de véhicule de la préparation sélectionnée d'ADVATE. Les 3 véhicules des préparations au stade expérimental ont également été évalués dans une étude sur la toxicité de doses répétées (étude de 30 jours) chez des rats mâles à des volumes équivalents à des doses humaines allant jusqu'à 25 mL/kg. Aucune de ces études n'a révélé d'effets significatifs liés au traitement, ni pour le véhicule de la préparation au stade expérimental ni pour celui de la préparation sélectionnée.

La raison pour laquelle on n'a pas mené d'études sur la toxicité de doses répétées de la préparation sélectionnée d'ADVATE (contenant l'ingrédient actif) est le degré élevé de comparabilité entre les substances médicamenteuses en vrac d'ADVATE et de RECOMBIMATE démontré dans les études comparatives à grande échelle sur les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques ainsi que sur la toxicité aiguë. En outre, on avait déjà mené des études de 28 jours sur la toxicité de doses répétées de RECOMBIMATE FAHr chez le rat et chez le singe, dans le cadre du programme de développement (voir ci-dessous).

Dans le cadre de son programme de développement, le profil de toxicité de RECOMBIMATE FAHr avait été évalué *in vitro* et *in vivo*. Les résultats de ces études établissent les profils de toxicité générale, de génotoxicité, d'immunogénicité et d'irritation tissulaire de RECOMBIMATE FAHr. La toxicité aiguë de RECOMBIMATE FAHr a été évaluée chez le rat, chez le furet et chez le chien. On n'a pas observé d'effet toxique chez le rat après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse allant jusqu'à 5 000 UI/kg. Chez le chien, à des doses de 2 500 UI/kg ou plus, on a observé de l'agitation et une rougeur cutanée passagères. La toxicité de doses répétées de RECOMBIMATE FAHr a été évaluée chez le rat et chez le singe. Les rats et les singes ayant reçu RECOMBIMATE FAHr à des doses intraveineuses allant jusqu'à 1 000 UI/kg par jour pendant 28 jours ont subi peu d'effets toxiques. Le seul effet lié au traitement a été un faible allongement du temps de céphaline activée à des doses élevées, chez ces deux espèces. La substance médicamenteuse en vrac de RECOMBIMATE n'a pas produit d'effets génotoxiques, selon les épreuves suivantes : test *in vitro* pour rechercher les mutations inverses bactériennes, épreuve pour déceler les aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) et test du micronoyau *in*

vivo chez la souris. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène et la toxicité reproductive d'ADVATE.

En résumé, les résultats des études comparatives montrent qu'ADVATE et le facteur antihémophilique (recombinant) RECOMBIMATE (ou leurs véhicules respectifs) ont des profils comparables de toxicité et de compatibilité tissulaire chez le rat et chez le lapin, et on prévoit que leurs profils d'innocuité seront comparables chez l'être humain.

Les études de toxicologie chez le rat et le lapin ont démontré qu'ADVATE n'a pas entraîné d'effets indésirables significatifs liés au traitement à des doses beaucoup plus élevées que la dose maximale prévue sur le plan clinique. ADVATE n'a pas irrité les tissus lorsqu'il a été administré par voie périverneuse ou par voie intraveineuse à des lapins. Puisque l'expérience clinique à grande échelle avec le facteur VIII recombinant n'a apporté aucune preuve d'effets tumorigènes ou mutagènes, aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: Current status and management. *Am J Hematol* 1994;47: 208-217.
2. Kessler CM. An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. *Am J Med* 1991;91 (Suppl 5A): 1S-5S.
3. Scharrer I, Bray GL et Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999;5: 145-154.
4. Lusher J. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002;28: 273-276.
5. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP *et coll.* French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: Incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998;80:779-783.
6. Ewenstein BM, Gomperts ED, Pearson S et O'Banion ME. Inhibitor development in patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate rAHF/Bioclote): a prospective pharmacovigilance study. *Haemophilia* 2004;10(5):491-498.
7. Courter SG et Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001;38: 52-59.
8. Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, Mannucci PM, Zimmermann R, Schwartz L et Hurst D. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *Jour of Thromb and Haemost* 2004;2(4):574-583.
9. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006;12(6): 579-590.
10. Baxalta US Inc., Westlake Village, Californie, É.-U. Données en dossier, 2002.
11. White II GC, Courter S, Bray GL *et coll.* A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997;77:660-667.
12. Abshire TC, Brackmann H-H, Scharrer I *et coll.* Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy. *Thromb Haemost* 2000;83: 811-816.
13. Lee CA, Owens D, Bray G *et coll.* Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost* 1999;82: 1644-1647.
14. Fijnvandraat K, Berntorp E, ten Cate JW *et coll.* Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients. *Thromb Haemost* 1997;77: 298-302.

15. Schimpf K, Rothman P et Zimmermann K. Factor VIII doses in prophylaxis of hemophilia A: a further controlled study. In : Actes du XI^e Congrès de la FMH, Kyoto, Japon, *Academic Press*, 1976: 363-366.
16. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S *et coll.* Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Brit J Haematol* 1992;82: 729-734.
17. Kempton CL, Soucie JM et Abshire C. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *Jour of Thromb and Haemost* 2006;4: 2576-2581.
18. Saenko EL, Ananyeva NM, Tuddenham EGD et Kemball-Cook G. Factor VIII – Novel Insights into Form and Function. *Brit J Haematol* 2002;119: 323-331.
19. Saenko EL et Ananyeva NM. Receptor-mediated clearance of factor VIII: implications for pharmacokinetic studies in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(4): 15-22.
20. Schwarz HP, Lenting PJ, Binder B, Mihaly J, Denis C, Dorner F et Turecek PL. Involvement of low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) in the clearance of factor VIII in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood* 2000;95(5): 1703-1708.
21. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD *et coll.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-544.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Hemophilia prophylaxis in young patients--a long term follow up. *J Intern Med.* 1997;241:395-400
23. Clinical Study Report 060201. A multicenter, open-label randomized, 2-arm parallel clinical study comparing 2 prophylactic regimens following a 6-month period of on-demand treatment. Données internes, 2010.
24. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A *et coll.*; A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Jour of Thromb and Haemost.* 2011;10:359-367.
25. Kurnik K, Bidlingmaier W, Engl H *et coll.*; New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2009;16(2):256-262.
26. Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM *et coll.*; Clinical evaluation of an advanced category anti-haemophilic factor prepared using a plasma/albumin –free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004;10 (5):428-437.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS (5 mL)

ADVATE

Facteur antihémophilique (recombinant)

Méthode sans plasma ni albumine

Pour reconstitution avec 5 mL de diluant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada d'ADVATE, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ADVATE. 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 :

- Pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A.
- ADVATE peut restaurer de façon temporaire le processus de coagulation sanguine et ainsi prévenir et maîtriser les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A (déficit en facteur VIII).
- Pour le traitement et la prévention des saignements associés à l'hémophilie A.

Les effets de ce médicament :

ADVATE agit en augmentant temporairement la concentration de facteur VIII dans le sang, permettant ainsi au processus de coagulation sanguine de fonctionner correctement.

Quand ne pas l'employer :

ADVATE ne doit pas être utilisé à moins qu'un médecin confirme la présence d'hémophilie A. Les patients qui présentent une allergie connue aux protéines de souris ou de hamster doivent consulter un médecin avant d'utiliser ce produit.

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

L'ingrédient médicamenteux :

ADVATE, facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA).

Principaux ingrédients non médicamenteux :

Calcium, glutathion, histidine, mannitol, polysorbate 80, tréhalose, sodium, tris-(hydroxyméthyl) aminométhane.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la partie 1 de la monographie.

Les formes pharmaceutiques :

ADVATE est offert en fioles unidoses, ayant un contenu nominal de 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 unités internationales (UI) par fiole reconstituée dans 5 mL d'eau pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ADVATE, on doit consulter un médecin si on présente une allergie connue :

- aux protéines de souris ou de hamster;
- à ce médicament, à un ingrédient ou à un composant du médicament.

L'organisme peut former des inhibiteurs du facteur VIII. Un inhibiteur est un anticorps (un élément normal du système immunitaire) qui se forme en réponse aux perfusions de facteur VIII et qui l'empêche d'agir de façon adéquate. La présence de tels inhibiteurs peut entraîner une diminution de la réponse (ou aucune) à un traitement au moyen du facteur VIII. Il s'agit d'une complication courante associée au traitement des patients atteints d'hémophilie A. Consultez votre médecin et assurez-vous d'être suivi de façon adéquate au moyen d'analyses sanguines en vue de détecter la présence d'inhibiteurs du facteur VIII. Communiquez avec votre médecin si vous ne parvenez pas à empêcher ou maîtriser vos épisodes hémorragiques avec les doses de préparation de facteur VIII habituellement prescrites (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune interaction médicamenteuse entre ADVATE et d'autres produits pharmaceutiques n'est connue ou n'a été établie.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle se situe entre 20 et 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, tel que déterminé par le médecin. La posologie doit être contrôlée par le médecin.

Surdosage :

Aucun problème d'innocuité n'a été observé au cours des études cliniques menées auprès de patients ayant reçu une dose jusqu'à quatre fois supérieure à la dose maximale recommandée.

En présence de surdosage, communiquer avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes apparents.

Dose oubliée :

- Il n'est habituellement pas nécessaire de doubler la dose afin de compenser pour les doses individuelles oubliées.
- Les patients doivent prendre immédiatement une dose régulière d'ADVATE et poursuivre le traitement à intervalle régulier, tel que requis.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Si le rythme cardiaque augmente de manière significative au cours de l'administration d'ADVATE, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'interruption momentanée de la perfusion permet habituellement de faire disparaître rapidement ce symptôme.
- Il est possible que vous ayez une réaction allergique à ADVATE. Voici les réactions allergiques associées au médicament : prurit, urticaire, démangeaisons, oppression pharyngée ou thoracique, difficulté à respirer et baisse de la tension artérielle (p. ex., faiblesse du pouls, vertiges, étourdissements en position debout et essoufflement éventuel). Si vous présentez l'un de ces symptômes, cessez la perfusion et communiquez **immédiatement** avec votre médecin ou rendez-vous à l'urgence.
- Comme avec tous les produits de facteur VIII, la réponse clinique à ADVATE peut varier. Si votre saignement n'est toujours pas maîtrisé après la perfusion d'ADVATE, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il est possible que votre médecin doive mesurer votre taux de facteur VIII et qu'il vous prescrive une autre dose d'ADVATE en vue d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si votre taux de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu ou si le saignement n'est toujours pas maîtrisé à la suite de l'administration d'une dose adéquate, votre médecin peut effectuer le dépistage d'inhibiteurs (anticorps neutralisants).

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- ADVATE doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C [36 °F et 46 °F]. Le gel peut causer le bris de la fiole de diluant.
- ADVATE peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C [86 °F]) pendant un maximum de six mois ou jusqu'à la date de péremption, selon la première occurrence.
- Ne pas remettre le produit au réfrigérateur une fois qu'il en est retiré.
- Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.
- Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur la fiole ou six mois après la date figurant sur la boîte, selon la première occurrence.

DIRECTIVES POUR L'INJECTION D'ADVATE

Facteur antihémophilique (recombinant), non dérivé du plasma ni de l'albumine (NDPA) (pour administration intraveineuse seulement)

IMPORTANT : Communiquez avec votre médecin ou avec le centre de traitement de l'hémophilie de votre région si vous éprouvez des difficultés lors de l'exécution de cette procédure. Cet aide-mémoire est destiné uniquement aux patients dont le médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie leur a enseigné comment s'injecter correctement le produit (les dessins sont fournis à des fins d'illustration et ne sont pas nécessairement présentés à l'échelle).

Si votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie ne vous a pas enseigné la technique d'administration, n'essayez pas de vous injecter vous-même le produit.

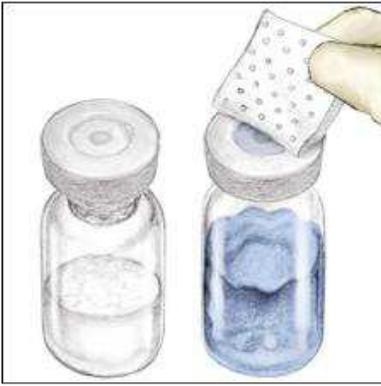
Dans un endroit calme, préparez une surface propre et rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin pour la perfusion. Vérifiez la date de péremption sur la fiole ou le carton d'ADVATE; laissez le concentré d'ADVATE et l'eau stérile pour injection (diluante) atteindre la température ambiante. Lavez-vous les mains et enfilez des gants d'examen propres. Si vous faites l'injection à domicile, le port des gants est optionnel.



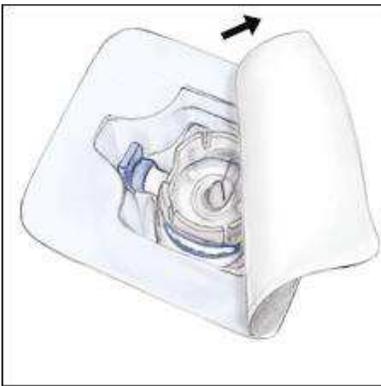
1. Après vous être lavé les mains et avoir enfilé les gants, retirez le capuchon de la fiole de concentré de facteur et celui de la fiole de diluant de manière à exposer le centre des bouchons en caoutchouc.



2. Désinfectez les bouchons à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution appropriée recommandée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie) en frottant les bouchons énergiquement pendant quelques secondes, puis laissez-les sécher avant de les utiliser. Placez les fioles sur une surface plane.



3. Ouvrez l'emballage du dispositif BAXJECT II en retirant la pellicule sans toucher au contenu de l'emballage. Laissez le dispositif BAXJECT II dans l'emballage pour le moment. **Ne sortez pas le dispositif BAXJECT de son emballage.**



4. Retournez l'emballage contenant le dispositif (le dispositif sera à l'envers) et placez-le sur la partie supérieure de la fiole de diluant. Introduisez complètement la pointe en plastique transparent du dispositif BAXJECT II au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale. Saisir le rebord de l'emballage et tirer pour enlever l'emballage. Après avoir retiré l'emballage, prenez garde de ne pas toucher à la pointe de plastique blanc exposée. **Ne retirez pas le capuchon bleu de l'adaptateur Luer du dispositif BAXJECT II. Veuillez noter que la connexion entre les deux fioles doit se faire rapidement de manière à fermer le circuit de fluide créé par la première insertion de la pointe dans la fiole de diluant.**



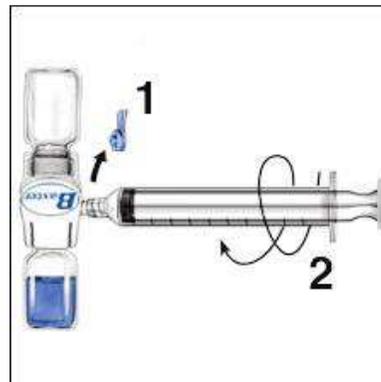
5. Retournez rapidement la fiole de diluant munie du dispositif BAXJECT II, placez-la sur la fiole contenant le concentré de facteur, et insérez la pointe en plastique blanc dans le bouchon en caoutchouc de la fiole de concentré de facteur en exerçant une pression verticale. Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole de concentré.



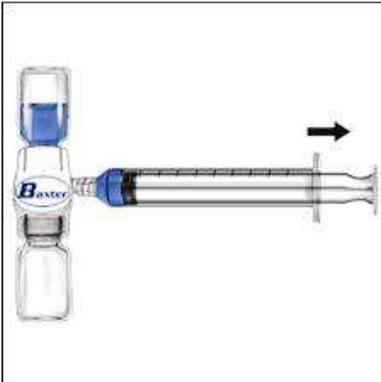
6. À l'aide de mouvements circulaires légers et continus, mélangez le concentré de facteur muni du dispositif BAXJECT II jusqu'à ce que la poudre soit complètement diluée. **N'agitez pas la fiole.** Vérifiez si le concentré de facteur est entièrement dissout. La solution doit être limpide et incolore. Si ce n'est pas le cas, n'utilisez pas la solution et signalez-le à Baxalta sans tarder.



7. Retirez le capuchon bleu de l'adaptateur Luer du dispositif BAXJECT II. Fixez la seringue au dispositif BAXJECT II. **N'INJECTEZ PAS D'AIR.**

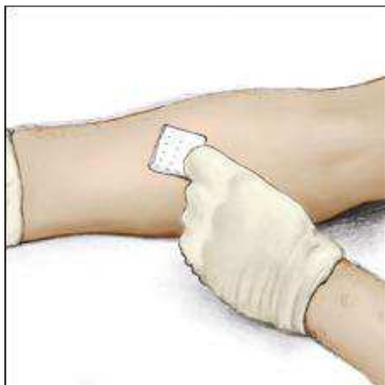


8. Retournez la fiole de diluant au-dessus du dispositif. Aspirez le concentré de facteur dans la seringue en tirant lentement sur le piston. Déconnectez la seringue; le dispositif BAXJECT II reste connecté. Fixez l'aiguille à perfusion sur la seringue à l'aide de l'aiguille à ailettes, si vous en avez une. Dirigez l'aiguille vers le haut et chassez les bulles d'air en tapotant doucement la seringue du doigt; chassez l'air lentement et soigneusement de la seringue. Sans démonter le système, jetez le dispositif BAXJECT II dans le contenant rigide pour les aiguilles et les seringues.

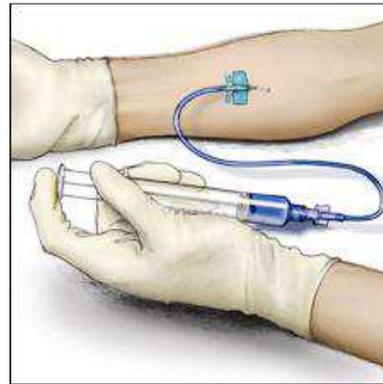


9. Si vous utilisez plusieurs fioles d'ADVATE, la même seringue peut servir à aspirer le contenu de plusieurs fioles. **Veillez noter que le dispositif BAXJECT II est conçu pour n'être utilisé qu'avec une seule fiole d'ADVATE et de l'eau stérile pour injection. Autrement dit, la reconstitution et l'aspiration d'une seconde fiole dans la seringue nécessitent un second dispositif BAXJECT II.**

10. Posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant bien la peau à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution appropriée recommandée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie).



11. Introduisez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot. Procédez à la perfusion du concentré. **La vitesse de perfusion ne doit pas excéder 10 mL par minute.** Retirez l'aiguille de la veine et utilisez un tampon de gaze stérile pour appuyer sur le point d'injection pendant plusieurs minutes. **Après l'injection, ne remplacez pas le bouchon sur l'aiguille souillée; ne jetez pas l'aiguille dans une poubelle ordinaire.** La méthode de mise au rebut adéquate consiste à la mettre, ainsi que la seringue usagée, dans un contenant rigide prévu à cet effet.



12. Après l'injection, retirez l'étiquette détachable sur la fiole de concentré de facteur et collez-la dans votre carnet de perfusion de facteur. Nettoyez les gouttes de sang à l'aide d'une solution fraîchement préparée (1 partie d'eau de javel pour 9 parties d'eau), du savon et de l'eau ou avec un autre produit désinfectant ménager.



Vous trouverez l'information complète sur la reconstitution avec Baxject II à l'adresse : www.baxject2.com

Baxter, Advate et Baxject sont des marques de commerce de Baxalta Incorporated.

Fabriqué par :
Baxalta US Inc.
Westlake Village, CA 913262 É.-U.

Importé par :
Corporation Baxalta Canada
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 0C2

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789
 - ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus sur le site suivant : <http://www.ADVATE.ca> ou en communiquant avec Corporation Baxalta Canada au 1 800 387-8399.

Veillez consulter le site Internet de Santé Canada, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/index_f.html.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxalta Canada
Dernière révision : 21 avril 2015

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS (2 mL)

ADVATE Facteur antihémophilique (recombinant) Méthode sans plasma ni albumine

Pour reconstitution avec 2 mL de diluant

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A.
- ADVATE peut restaurer de façon temporaire le processus de coagulation sanguine et ainsi prévenir et maîtriser les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A (déficit en facteur VIII).
- Pour le traitement et la prévention des saignements associés à l'hémophilie A.

Les effets de ce médicament :

ADVATE agit en augmentant temporairement la concentration de facteur VIII dans le sang, permettant ainsi au processus de coagulation sanguine de fonctionner correctement.

Quand ne pas l'employer :

ADVATE ne doit pas être utilisé à moins qu'un médecin confirme la présence d'hémophilie A. Les patients qui présentent une allergie connue aux protéines de souris ou de hamster doivent consulter un médecin avant d'utiliser ce produit.

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

L'ingrédient médicamenteux :

ADVATE, facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA).

Principaux ingrédients non médicamenteux :

Calcium, glutathion, histidine, mannitol, polysorbate 80, tréhalose, sodium, tris-(hydroxyméthyl) aminométhane.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la partie 1 de la monographie.

Les formes pharmaceutiques :

ADVATE est offert en fioles unidoses, ayant un contenu nominal de 250, 500, 1 000 et 1 500 unités internationales (UI) par fiole reconstituée dans 2 mL d'eau pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ADVATE, on doit consulter un médecin si on présente une allergie connue :

- aux protéines de souris ou de hamster;
- à ce médicament, à un ingrédient ou à un composant du médicament.

L'organisme peut former des inhibiteurs du facteur VIII. Un inhibiteur est un anticorps (un élément normal du système immunitaire) qui se forme en réponse aux perfusions de facteur VIII et qui l'empêche d'agir de façon adéquate. La présence de tels inhibiteurs peut entraîner une diminution de la réponse (ou aucune) à un traitement au moyen du facteur VIII. Il s'agit d'une complication courante associée au traitement des patients atteints d'hémophilie A. Consultez votre médecin et assurez-vous d'être suivi de façon adéquate au moyen d'analyses sanguines en vue de détecter la présence d'inhibiteurs du facteur VIII. Communiquez avec votre médecin si vous ne parvenez pas à empêcher ou maîtriser vos épisodes hémorragiques avec les doses de préparation de facteur VIII habituellement prescrites (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune interaction médicamenteuse entre ADVATE et d'autres produits pharmaceutiques n'est connue ou n'a été établie.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle se situe entre 20 et 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, tel que déterminé par le médecin. La posologie doit être contrôlée par le médecin.

Surdosage :

Aucun problème d'innocuité n'a été observé au cours des études cliniques menées auprès de patients ayant reçu une dose jusqu'à quatre fois supérieure à la dose maximale recommandée.

S'il y a surdosage, communiquer avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes apparents.

Dose oubliée :

- Il n'est habituellement pas nécessaire de doubler la dose afin de compenser pour les doses individuelles oubliées.
- Les patients doivent prendre immédiatement une dose régulière d'ADVATE et poursuivre le traitement à intervalle régulier, tel que requis.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Si le rythme cardiaque augmente de manière significative au cours de l'administration d'ADVATE, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'interruption momentanée de la perfusion permet habituellement de faire disparaître rapidement ce symptôme.
- Il est possible que vous ayez une réaction allergique à ADVATE. Voici les réactions allergiques associées au médicament : prurit, urticaire, démangeaisons, oppression pharyngée ou thoracique, difficulté à respirer et baisse de la tension artérielle (p. ex., faiblesse du pouls, vertiges, étourdissements en position debout et essoufflement éventuel). Si vous présentez l'un de ces symptômes, cessez la perfusion et communiquez **immédiatement** avec votre médecin ou rendez-vous à l'urgence.
- Comme avec tous les produits de facteur VIII, la réponse clinique à ADVATE peut varier. Si votre saignement n'est toujours pas maîtrisé après la perfusion d'ADVATE, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il est possible que votre médecin doive mesurer votre taux de facteur VIII et qu'il vous prescrive une autre dose d'ADVATE en vue d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si votre taux de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu ou si le saignement n'est toujours pas maîtrisé à la suite de l'administration d'une dose adéquate, votre médecin peut effectuer le dépistage d'inhibiteurs (anticorps neutralisants).

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- ADVATE doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C [36 °F et 46 °F]). Le gel peut causer le bris de la fiole de diluant.
- ADVATE peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C [86 °F]) pendant un maximum de six mois ou jusqu'à la date de péremption, selon la première occurrence.
- Ne pas remettre le produit au réfrigérateur une fois qu'il en est retiré.
- Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.
- Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur la fiole ou six mois après la date figurant sur la boîte, selon la première occurrence.

DIRECTIVES POUR L'INJECTION D'ADVATE

Facteur antihémophilique (recombinant), non dérivé du plasma ni de l'albumine (NDPA) (pour administration intraveineuse seulement)

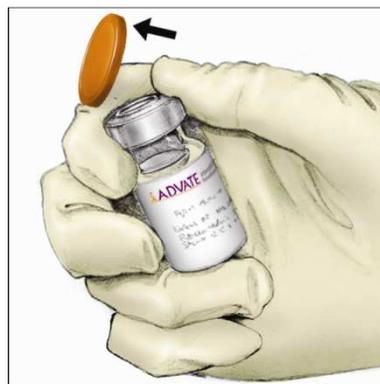
IMPORTANT : Communiquez avec votre médecin ou avec le centre de traitement de l'hémophilie de votre région si vous éprouvez des difficultés lors de l'exécution de cette procédure. Cet aide-mémoire est destiné uniquement aux patients dont le médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie leur a enseigné comment s'injecter correctement le produit (les dessins sont fournis à des fins d'illustration et ne sont pas nécessairement présentés à l'échelle).

Si votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie ne vous a pas enseigné la technique d'administration, n'essayez pas de vous injecter vous-même le produit.

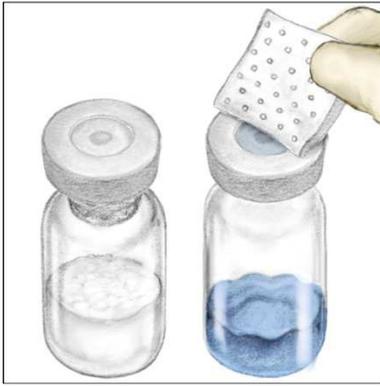
Dans un endroit calme, préparez une surface propre et rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin pour la perfusion. Vérifiez la date de péremption sur la fiole ou le carton d'ADVATE; laissez le concentré d'ADVATE et l'eau stérile pour injection USP (diluant) atteindre la température ambiante. Lavez-vous les mains et enfiler des gants d'examen propres. Si vous faites l'injection à domicile, le port des gants est optionnel.



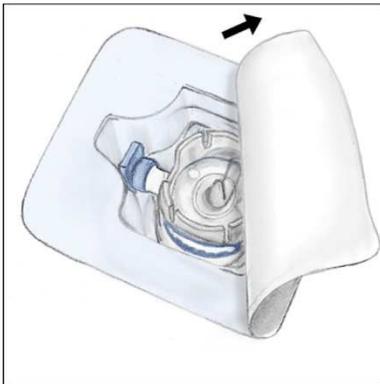
1. Après vous être lavé les mains et avoir enfilé les gants, retirez le capuchon de la fiole de concentré de facteur et celui de la fiole de diluant de manière à exposer le centre des bouchons en caoutchouc.



2. Désinfectez les bouchons à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution appropriée recommandée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie) en frottant les bouchons énergiquement pendant quelques secondes, puis laissez-les sécher avant de les utiliser. Placez les fioles sur une surface plane.



3. Ouvrez l'emballage du dispositif BAXJECT II en retirant la pellicule sans toucher au contenu de l'emballage. Laissez le dispositif BAXJECT II dans l'emballage pour le moment. **Ne sortez pas le dispositif BAXJECT de son emballage.**



4. Retournez l'emballage contenant le dispositif (le dispositif sera à l'envers) et placez-le sur la partie supérieure de la fiole de diluant. Introduisez complètement la pointe en plastique transparent du dispositif BAXJECT II au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale. Saisir le rebord de l'emballage et tirer pour enlever l'emballage. Après avoir retiré l'emballage, prenez garde de ne pas toucher à la pointe de plastique blanc exposée. **Ne retirez pas le capuchon bleu de l'adaptateur Luer du dispositif BAXJECT II. Veuillez noter que la connexion entre les deux fioles doit se faire rapidement de manière à fermer le circuit de fluide créé par la première insertion de la pointe dans la fiole de diluant.**



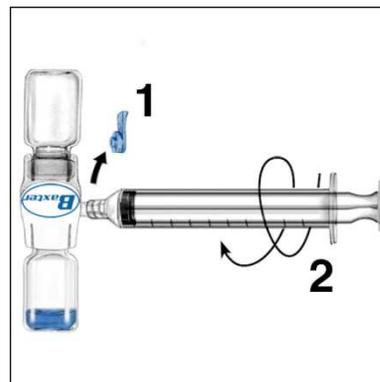
5. Retournez rapidement la fiole de diluant munie du dispositif BAXJECT II, placez-la sur la fiole contenant le concentré de facteur, et insérez la pointe en plastique blanc dans le bouchon en caoutchouc de la fiole de concentré de facteur en exerçant une pression verticale. Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole de concentré.



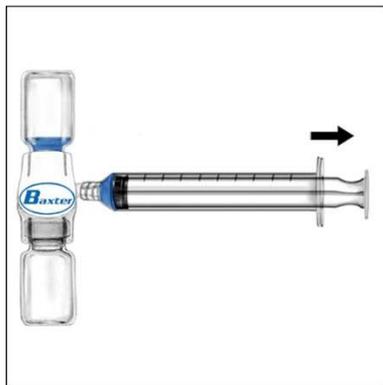
6. À l'aide de mouvements circulaires légers et continus, mélangez le concentré de facteur muni du dispositif BAXJECT II jusqu'à ce que la poudre soit complètement diluée. **N'agitez pas la fiole.** Vérifiez si le concentré de facteur est entièrement dissout. La solution doit être limpide et incolore. Si ce n'est pas le cas, n'utilisez pas la solution et signalez-le à Baxalta sans tarder.



7. Retirez le capuchon bleu de l'adaptateur Luer du dispositif BAXJECT II. Fixez la seringue au dispositif BAXJECT II. **N'INJECTEZ PAS D'AIR.**

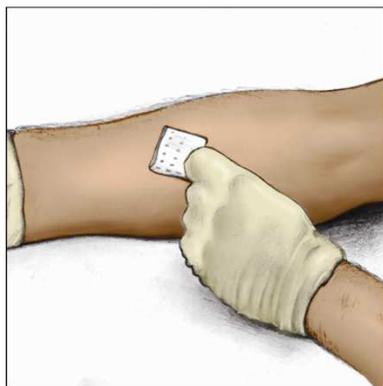


8. Retournez la fiole de diluant au-dessus du dispositif. Aspirez le concentré de facteur dans la seringue en tirant lentement sur le piston. Déconnectez la seringue; le dispositif BAXJECT II reste connecté. Fixez l'aiguille à perfusion sur la seringue à l'aide de l'aiguille à ailettes, si vous en avez une. Dirigez l'aiguille vers le haut et chassez les bulles d'air en tapotant doucement la seringue du doigt; chassez l'air lentement et soigneusement de la seringue. Sans démonter le système, jetez le dispositif BAXJECT II dans le contenant rigide pour les aiguilles et les seringues.

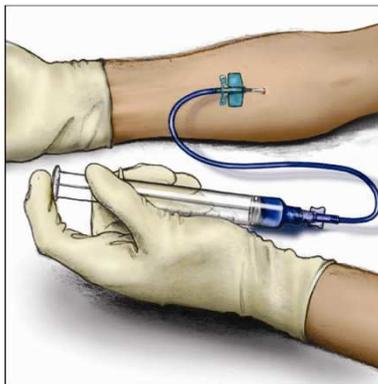


9. Si vous utilisez plusieurs fioles d'ADVATE, la même seringue peut servir à aspirer le contenu de plusieurs fioles. **Veillez noter que le dispositif BAXJECT II est conçu pour n'être utilisé qu'avec une seule fiole d'ADVATE et de l'eau stérile pour injection. Autrement dit, la reconstitution et l'aspiration d'une seconde fiole dans la seringue nécessitent un second dispositif BAXJECT II.**

10. Posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant bien la peau à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution appropriée recommandée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie).



11. Introduisez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot. Procédez à la perfusion du concentré. **La vitesse de perfusion ne doit pas excéder 10 mL par minute.** Retirez l'aiguille de la veine et utilisez un tampon de gaze stérile pour appuyer sur le point d'injection pendant plusieurs minutes. **Après l'injection, ne remplacez pas le bouchon sur l'aiguille souillée; ne jetez pas l'aiguille dans une poubelle ordinaire.** La méthode de mise au rebut adéquate consiste à la mettre, ainsi que la seringue usagée, dans un contenant rigide prévu à cet effet.



12. Après l'injection, retirez l'étiquette détachable sur la fiole de concentré de facteur et collez-la dans votre carnet de perfusion de facteur. Nettoyez les gouttes de sang à l'aide d'une solution fraîchement préparée (1 partie d'eau de javel pour 9 parties d'eau), du savon et de l'eau ou avec un autre produit désinfectant ménager.



Vous trouverez les renseignements complets sur la reconstitution avec Baxject II à l'adresse : www.baxject2.com.

Baxter, Advate et Baxject sont des marques de commerce de Baxalta Incorporated.

Fabriqué par :
Baxalta US Inc.
Westlake Village, CA 913262 É.-U.

Importé par :
Corporation Baxalta Canada
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 0C2

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789
 - ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus sur le site suivant : <http://www.ADVATE.ca> ou en communiquant avec Corporation Baxalta Canada au 1 800 387-8399.

Veillez consulter le site Internet de Santé Canada, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/index_f.html.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxalta Canada
Dernière révision : 21 avril 2015