

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**KOVALTRY**[®]

Facteur antihémophilique (recombinant)

Avec BIO-SET

Dispositif pour reconstitution sans aiguille

Flacon de 250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI

Facteur VIII de coagulation

Fabricant : Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date d'approbation :
25 avril 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 201770

© 2017, Bayer Inc.

® MC : voir www.bayer.ca/tm-mc

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
CONSERVATION ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE.....	25
RÉFÉRENCES.....	27
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	29

PrKOVALTRY®

Facteur antihémophilique (recombinant)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
intraveineuse	Poudre lyophilisée pour perfusion Flacon de 250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI	Sucrose Histidine Glycine Chlorure de sodium Chlorure de calcium Polysorbate 80 <i>Une liste complète figure à la rubrique</i> PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) est un concentré de facteur VIII recombinant pleine longueur et non modifié qui est stérile, stable pendant la durée de conservation, purifié et apyrogène. Il est fabriqué par génie génétique par modification génétique de cellules rénales de hamsters nouveau-nés (cellules BHK) dans lesquelles on a introduit le gène du facteur VIII humain ainsi que le gène de la protéine de choc thermique 70 (HSP70) (1).

L'activité du médicament est déterminée par dosage chromogénique par comparaison à un étalon international de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les concentrés de facteur VIII de coagulation et au moyen d'une méthode convenable qui assure l'exactitude des résultats.

L'activité spécifique de KOVALTRY est d'environ 4 000 UI par milligramme de protéine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A dans les cas suivants :

- traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies
- maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques
- gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale).

KOVALTRY ne contient pas de facteur de von Willebrand et n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand.

Personnes âgées (> 65 ans)

Comme les études cliniques sur KOVALTRY n'ont pas porté sur les personnes de 65 ans et plus, il a été impossible de déterminer si celles-ci répondent au traitement de la même façon que les adultes plus jeunes. Chez les personnes âgées, comme chez tous les patients qui reçoivent le FVIIIr, la dose doit être individualisée.

Enfants (< 12 ans)

KOVALTRY peut être administré aux enfants. On a mené une étude sur l'innocuité et l'efficacité auprès de 51 enfants de 1 à 12 ans ayant déjà été traités (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Hypersensibilité connue aux protéines de souris ou de hamster.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des anticorps circulants qui neutralisent le facteur VIII peuvent se développer pendant le traitement des patients présentant une hémophilie A (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire**).

Généralités

KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) est destiné au traitement des troubles hémorragiques découlant d'un déficit en facteur VIII (FVIII) de coagulation. Il faut confirmer l'existence du déficit avant d'administrer KOVALTRY.

La prudence s'impose pour la reconstitution et l'administration du produit, ainsi que pour la manipulation du dispositif de perfusion. La transmission de virus, y compris le VIH (sida) et le virus de l'hépatite, est possible en cas de piqûre avec une aiguille souillée par du sang. En cas de piqûre accidentelle, consulter immédiatement un médecin. Jeter les aiguilles, après un seul usage, dans un contenant destiné aux objets tranchants. Pour jeter le matériel, y compris toute solution KOVALTRY reconstituée, utiliser un contenant convenable.

Des complications liées au cathéter, telles qu'infections locales, bactériémie et thrombose au point d'insertion du cathéter, peuvent être observées lorsque KOVALTRY est administré au moyen d'un dispositif d'accès veineux central. Ces complications n'ont pas été associées au produit lui-même.

Carcinogénèse et mutagénèse

Les détails figurent à la rubrique **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

Chez les personnes atteintes d'hémophilie, en présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de maladies cardiovasculaires, le risque d'événements cardiovasculaires est le même que chez les personnes qui ne sont pas atteintes d'hémophilie une fois que la coagulation a été normalisée avec un traitement par le FVIII (2).

Système immunitaire

La formation d'anticorps (inhibiteurs) qui neutralisent le facteur VIII est une complication connue de la prise en charge de l'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont en général des immunoglobulines G (IgG) dirigées contre l'activité procoagulante du facteur VIII dont la concentration est déterminée au moyen du test de Bethesda modifié en fonction de la méthode de Nimègue et exprimée en unités Bethesda (UB) par millilitre de plasma. Le risque de développement d'inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII et à d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Le risque est maximal au cours des 20 premiers jours d'exposition. Dans de rares cas, des inhibiteurs se développent après les 100 premiers jours d'exposition (3).

Règle générale, il faut surveiller de près, par des observations cliniques et des épreuves de laboratoire appropriées, tous les patients traités par une préparation de facteur VIII recombinant afin de déceler la présence d'inhibiteurs.

Sensibilité/résistance

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, sont possibles avec KOVALTRY. Le produit peut contenir des traces de protéines de hamster ou de souris qui, chez certains patients, peuvent causer des réactions allergiques.

Les patients doivent savoir qu'une oppression thoracique, des étourdissements, une hypotension légère et des nausées survenant pendant la perfusion pourraient être des signes avant-coureurs d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques. Il faut au besoin traiter les symptômes d'hypersensibilité. En cas de réactions allergiques ou anaphylactiques, il faut mettre un terme sur-le-champ à l'injection ou à la perfusion. En cas d'anaphylaxie, il faut se conformer aux normes actuelles en matière de traitement. Si des réactions anaphylactiques graves surviennent, il faut de toute urgence réanimer le patient, notamment par l'administration d'adrénaline et d'oxygène.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas mené d'étude sur les effets de KOVALTRY sur la reproduction animale, car les patients sont presque exclusivement de sexe masculin. Comme l'hémophilie A est très rare chez les femmes, on n'a pas de données sur l'administration de facteur VIII pendant la grossesse. On ne doit donc utiliser le facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement que s'il est clairement indiqué.

Femmes qui allaitent

Comme l'hémophilie A est très rare chez les femmes, on n'a pas de données sur l'administration de facteur VIII pendant l'allaitement. On ne doit donc utiliser le facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement que s'il est clairement indiqué.

Enfants (< 12 ans)

KOVALTRY peut être administré aux enfants. On a mené une étude sur l'innocuité et l'efficacité auprès de 51 enfants de 1 à 12 ans ayant déjà été traités (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Comme les études cliniques sur KOVALTRY n'ont pas porté sur les personnes de 65 ans et plus, il a été impossible de déterminer si celles-ci répondent au traitement de la même façon que les adultes plus jeunes. Chez les personnes âgées, comme chez tous les patients qui reçoivent le FVIIIr, la dose doit être individualisée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Plus que tout autre élément, l'effet clinique de KOVALTRY permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Il peut être nécessaire d'administrer une dose de FVIIIr plus élevée que la dose estimée afin d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si la dose calculée ne permet pas d'obtenir le taux de FVIII visé, ou si l'hémorragie ne cesse pas après l'administration de la dose calculée, il y a lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur circulant. Sa présence doit être confirmée et son taux mesuré au moyen des épreuves de laboratoires voulues. En présence d'un inhibiteur, la dose nécessaire de FVIIIr est extrêmement variable et ne peut être déterminée qu'en fonction de la réponse clinique au traitement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

L'innocuité a été évaluée chez au total 193 patients ayant déjà été traités au cours des trois études de phase III à long terme LEOPOLD (*Long-term Efficacy Open-Label Program in Severe Hemophilia A Disease*) I, LEOPOLD II et LEOPOLD Kids, partie A (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les réactions indésirables les plus souvent signalées étaient liées aux réactions d'hypersensibilité possibles, dont maux de tête (7,3 %), pyrexie (4,1 %), prurit (3,1 %), rash (2,6 %) et gêne abdominale (1,6 %).

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

On a évalué la fréquence des réactions indésirables chez les 193 patients ayant déjà été traités (dont 51 enfants) au cours des trois études de phase III (voir [Tableau 2](#)).

Tableau 2 – Réactions indésirables au médicament chez les patients ayant déjà été traités (N = 193)

	KOVALTRY N (%)
Troubles du sang et du système lymphatique	
Lymphadénopathie	2 (1,0 %)
Troubles cardiaques	
Palpitations	2 (1,0 %)
Tachycardie sinusale	2 (1,0 %)
Troubles gastro-intestinaux	
Douleur abdominale	4 (2,1 %)
Gêne abdominale	3 (1,6 %)
Dyspepsie	4 (2,1 %)
Troubles généraux et du point d'administration	
Gêne thoracique	2 (1,0 %)
Réactions au point d'injection ^a	5 (2,6 %)
Pyrexie	8 (4,1 %)
Troubles du système immunitaire	
Hypersensibilité	1 (0,5 %)
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	2 (1,0 %)
Dysgueusie	1 (0,5 %)
Maux de tête	14 (7,3 %)
Troubles psychiatriques	
Insomnie	5 (2,6 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Eczéma allergique	2 (1,0 %)
Prurit	6 (3,1 %)
Rash ^b	5 (2,6 %)
Urticaire	1 (0,5 %)
Troubles vasculaires	
Bouffées congestives	1 (0,5 %)

a dont extravasation, hématome, douleur, prurit et enflure au point d'injection

b dont rash, rash érythémateux et rash prurigineux

Immunogénicité

L'immunogénicité de KOVALTRY a été évaluée chez des patients ayant déjà été traités. Au cours d'essais cliniques menés auprès de 153 adultes/adolescents ayant déjà été traités (c'est-à-dire chez qui le nombre de jours d'exposition était ≥ 150) et de 51 enfants ayant déjà été traités (c'est-à-dire chez qui le nombre de jours d'exposition était ≥ 50) qui étaient atteints d'hémophilie A grave (FVIII < 1 %), il n'y a pas eu de cas de développement d'inhibiteurs (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

On n'a pas signalé d'interactions entre les préparations de facteur VIII de coagulation humaine et d'autres produits médicamenteux.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'activité du FVIIIr que contient chaque flacon de KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]), déterminée par dosage chromogénique, est exprimée en unités internationales et donnée sur l'étiquette. Le produit doit être administré par voie intraveineuse dans les trois heures suivant sa reconstitution. On préconise l'emploi du dispositif de perfusion fourni pour réduire au minimum les pertes liées à l'adsorption et à la rétention de liquide. KOVALTRY ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Les posologies présentées ci-dessous sont données à titre indicatif. La posologie recommandée de KOVALTRY est fondée sur les essais cliniques (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). La dose de KOVALTRY nécessaire pour assurer l'hémostase doit être déterminée en fonction des besoins du patient, du type d'hémorragie, de l'ampleur du déficit en facteur VIII, de la gravité de l'hémorragie, de la présence d'inhibiteurs et du taux de FVIII visé. On peut mesurer le taux de FVIII tout au long du traitement (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Dose recommandée et réglage de la posologie : Prophylaxie systématique](#)).

Plus que tout autre élément, l'effet clinique de KOVALTRY permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Il peut être nécessaire d'administrer une dose de KOVALTRY plus élevée que la dose calculée afin d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants. Si la dose calculée ne permet pas d'obtenir le taux de FVIII visé, ou si l'hémorragie ne cesse pas après l'administration de la dose calculée, il y a lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur circulant. Sa présence doit être confirmée et son taux mesuré au moyen des épreuves de laboratoires voulues. En présence d'un inhibiteur, la dose nécessaire de KOVALTRY est extrêmement variable et ne peut être déterminée qu'en fonction de la réponse clinique au traitement.

Calcul de la dose

Traitement ponctuel

Pour calculer le pourcentage d'augmentation *in vivo* du taux de FVIII, multiplier la dose de FVIIIr par kilogramme de poids corporel (UI/kg) par 2 %. Cette méthode de calcul est fondée sur les observations cliniques faites par Abildgaard et coll. et est illustrée dans les exemples ci-dessous (4).

Équation 1 – Calcul de la dose de KOVALTRY (augmentation théorique du taux de FVIII)

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

$$\text{Exemple d'un adulte pesant 70 kg : } \frac{1\,400 \text{ UI} \times 2 \% / \text{UI/kg}}{70 \text{ kg}} = 40 \%$$

Équation 2 – Calcul de la dose de KOVALTRY (dose nécessaire)

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

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

La dose unitaire habituelle est de 10 à 30 UI/kg de poids corporel. On recommande des doses plus élevées en cas d'hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital. Dans certaines circonstances, une dose supérieure à la dose calculée peut être nécessaire, surtout dans le cas de la dose initiale.

La dose nécessaire pour assurer l'hémostase dépend du type et de la gravité de l'hémorragie, évalués selon les lignes directrices générales du [Tableau 3](#).

Tableau 3 – Lignes directrices sur la prévention et la maîtrise des hémorragies chez les enfants et les adultes

Hémorragie/type de chirurgie	Taux de FVIII nécessaire (UI/dL)	Fréquence des perfusions (heures)/durée du traitement (jours)
Hémorragie légère (hémarthrose précoce, hémorragie légère des muscles ou de la cavité buccale)	20 à 40 %	Une perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à ce que l'hémorragie cesse ou que l'hémostase soit assurée.
Hémorragie modérée ou grave (hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendu)	30 à 60 %	Une perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à ce que les hémorragies cessent.
Hémorragies qui menacent le pronostic vital	60 à 100 %	Une perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de risque.
Petite chirurgie (dont extraction dentaire)	30 à 60 %	Une perfusion toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à ce que l'hémostase soit assurée.
Chirurgie lourde	80 à 100 % (avant et après l'intervention)	Une perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce que la plaie soit bien cicatrisée, puis poursuite du traitement pendant au moins 7 autres jours pour que le taux de FVIII demeure d'entre 30 et 60 % (UI/dL).

On a des données pharmacocinétiques sur 15 enfants (< 12 ans) ayant déjà été traités. Il faut tenir compte de ces données pour la détermination de la dose et le suivi des taux de FVIII chez les enfants (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#)).

Prophylaxie systématique

Adultes et adolescents (> 12 ans) : La dose recommandée pour la prophylaxie systématique est de 20 à 40 UI de KOVALTRY par kilogramme de poids corporel deux ou trois fois par semaine.

Enfants de 12 ans et moins : La dose recommandée pour la prophylaxie systématique est de 20 à 50 UI de KOVALTRY par kilogramme de poids corporel deux fois par semaine, trois fois par semaine ou tous les deux jours, selon les besoins individuels.

Tolérance immunitaire

De fortes doses de préparations de FVIII administrées pour provoquer une tolérance immunitaire au FVIII ont entraîné la disparition de l'activité inhibitrice (5). Les médecins ne s'entendent actuellement pas sur ce qui constitue le schéma thérapeutique optimal.

Dose oubliée

Il n'est en général pas nécessaire de doubler la dose quand on a oublié une dose.

En cas d'oubli, on doit administrer sans tarder au patient sa dose habituelle de KOVALTRY et administrer le médicament à intervalles réguliers par la suite, selon les besoins.

Administration

KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) avec le dispositif pour reconstitution sans aiguille BIO-SET est un système autonome qui permet de prévenir les piqûres accidentelles pendant la reconstitution (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).

On doit administrer la perfusion de KOVALTRY pendant plusieurs minutes, la vitesse de perfusion devant être adaptée à la réponse du patient. Comme c'est le cas avec les autres FVIII recombinant, il faut déterminer la fréquence du pouls avant et pendant l'administration de KOVALTRY. En cas d'augmentation marquée de la fréquence du pouls, on doit réduire la vitesse de perfusion ou interrompre temporairement la perfusion, ce qui permettra la disparition rapide des symptômes.

Reconstitution

Produits parentéraux

La poudre KOVALTRY ne doit être reconstituée qu'avec le diluant (2,5 ou 5,0 mL d'eau stérile pour préparations injectables) que contient la seringue fournie. Pour la reconstitution, il faut respecter les règles de bonne pratique et faire particulièrement attention à l'asepsie.

Si un des éléments que contient l'emballage est ouvert ou endommagé, ne pas l'utiliser. Une fois reconstituée, la solution doit être filtrée avant d'être administrée pour en retirer toute particule. Pour filtrer la solution, suivre les étapes de reconstitution et/ou d'administration qui figurent ci-dessous. Il est important d'utiliser le dispositif de perfusion qui accompagne le produit, car il est muni d'un filtre en ligne. Dans les cas où ce dispositif de perfusion ne peut être utilisé (p. ex. quand le produit est administré au moyen d'un cathéter périphérique ou central), on doit utiliser un filtre distinct compatible avec KOVALTRY.

Pour toute question sur KOVALTRY et les filtres distincts compatibles, prière de communiquer avec Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

Le dispositif de perfusion qui accompagne le produit ne doit pas être utilisé pour effectuer un prélèvement sanguin, car il est muni d'un filtre en ligne. Quand il est nécessaire de prélever du sang avant une perfusion, utiliser un dispositif de perfusion sans filtre, puis utiliser un filtre de perfusion pour administrer KOVALTRY.

Toujours s'installer sur une surface propre et commencer par se laver les mains.

1. Tiédir (au besoin) le flacon encore scellé du produit et la seringue qui contient le diluant (leur température ne doit pas dépasser 37 °C).
2. Enlever le bouchon du flacon de concentré. Prendre la seringue qui contient le diluant et enlever le capuchon (figure A). Ne retirer la tige de piston de la boîte qu'à l'étape 5.
3. Joindre la seringue qui contient le diluant au flacon de concentré en la vissant doucement au dispositif BIO-SET (figure B).
4. Placer le flacon sur une surface rigide et antidérapante et le tenir fermement d'une main. Avec le pouce et l'index de l'autre main, appuyer fermement sur l'appuie-doigts près du bout de la seringue (figure C) jusqu'à ce qu'il soit au niveau de l'extrémité supérieure du dispositif BIO-SET. Le dispositif est maintenant activé (figure D).
5. Prendre la tige de piston par le bout et la retirer de la boîte. **Éviter de toucher aux côtés et aux filets de la tige de piston.** Visser sans tarder la tige de piston dans le bouchon de caoutchouc de la seringue (figure E).
6. Injecter le diluant dans le produit en enfonçant lentement la tige de piston (figure F).

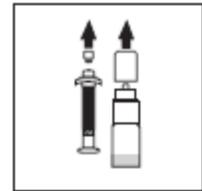


Fig. A



Fig. B

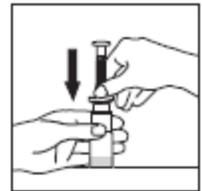


Fig. C

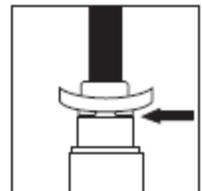


Fig. D

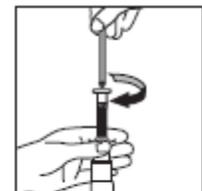


Fig. E

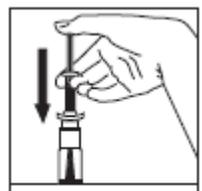


Fig. F

7. Imprimer un mouvement de rotation à l'ensemble flacon/seringue, jusqu'à dissolution complète du contenu. Éviter la formation excessive de mousse (figure G).



Fig. G

8. Examiner la solution avant de l'administrer pour déceler toute particule ou décoloration.

9. Inverser l'ensemble flacon/seringue et faire passer la solution dans la seringue qui a servi à l'ajout du diluant (figure H). S'assurer que toute la solution KOVALTRY reconstituée passe dans la seringue. Éliminer soigneusement les bulles d'air en enfonçant le piston, tout s'assurant de retirer toute la solution. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

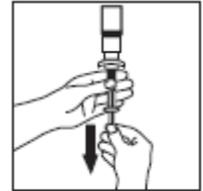


Fig. H

10. Dévisser la seringue du flacon vide (figure I).



Fig. I

Perfusion

11. Fixer la seringue remplie au dispositif de perfusion fourni et injecter la solution par voie intraveineuse dans les trois heures suivant la reconstitution (figure J). REMARQUE : Pour effectuer la ponction veineuse, tenir le dispositif de perfusion fermement par une des ailettes ou par les deux. Ne pas tenir le dispositif par le capuchon destiné à couvrir l'aiguille souillée.

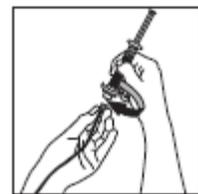


Fig. J

12. Une fois la perfusion terminée, mettre le capuchon sur l'aiguille souillée de l'une des façons suivantes :
- Une main : En tenant la tubulure, faire avancer le capuchon avec le pouce et l'index jusqu'à ce qu'il couvre le bout de l'aiguille et se bloque (figure K).
 - Deux mains : Tenir une des ailettes et, de l'autre main, faire glisser le capuchon vers l'avant jusqu'à ce qu'il couvre le bout de l'aiguille et se bloque (figure L).



13. Si un patient doit recevoir le contenu de plus d'un flacon, la seringue qui contient le diluant doit être employée pour reconstituer la poudre que contiennent les flacons (voir directives ci-dessus).

Les solutions reconstituées doivent ensuite être mélangées dans une plus grosse seringue de plastique (non fournie) et administrées de la façon habituelle (figure J).

Tableau 4 – Reconstitution de produits parentéraux

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

SURDOSAGE

On n'a pas signalé de symptômes de surdosage.

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) permet de remplacer temporairement le facteur VIII de coagulation manquant afin d'assurer une hémostase efficace. Voir

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.

Pharmacodynamique

Le temps de céphaline activée (TCA) est plus long chez les personnes atteintes d'hémophilie. La détermination du TCA est un test *in vitro* classique pour la détermination de l'activité biologique du facteur VIII. Le traitement par le FVIIIr normalise le TCA, comme le facteur VIII dérivé du plasma.

Pharmacocinétique

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de KOVALTRY au cours d'un essai clinique mené auprès d'adultes/adolescents (12 à 62 ans) atteints d'hémophilie A et ayant déjà été traités. Au début de l'essai, on a évalué la pharmacocinétique chez 26 sujets après l'injection de 50 UI/kg de KOVALTRY ou de KOGENATE FS, après une période sans médicament d'au moins trois jours. Après une prophylaxie systématique de six à douze mois par KOVALTRY, on a procédé à une seconde évaluation pharmacocinétique chez 19 sujets sur 26 après une injection de 50 UI/kg de KOVALTRY et effectué une série de prises de sang pendant 48 heures. Aux fins de cette évaluation de la pharmacocinétique, l'activité de KOVALTRY et de KOGENATE FS avait été déterminée par dosage chromogénique.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [coefficient de variation en %]) de KOVALTRY et KOGENATE FS au début de l'étude chez des adultes et des adolescents (12 à 62 ans) selon le dosage en un temps

	KOGENATE FS (N = 26)	KOVALTRY (N = 26)	Rapport des moyennes géométriques (IC de 95 %)
C_{max} (UI/dL)	101,3 (19,9)	96,6 (18,8)	0,95 (0,86 à 1,05)
ASC (UI*h/dL)	1 175,7 (39,2)	1 397,5 (37,9)	1,19 (1,12 à 1,27)
t_½ (h)	12,2 (24,9)	13,4 (26,0)	1,10 (1,02 à 1,17)
Cl (dL/h/kg)	0,043 (39,2)	0,036 (37,9)	0,84 (0,79 à 0,90)
TSM (h)	16,1 (27,6)	18,4 (28,6)	1,14 (1,07 à 1,21)
V_{ÉÉ} (dL/kg)	0,69 (27,7)	0,66 (21,8)	0,96 (0,87 à 1,06)

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [coefficient de variation en %]) de KOVALTRY chez des adultes et des adolescents (12 à 62 ans) au début de l'étude et après une prophylaxie de 6 à 12 mois selon le dosage en un temps

	Au début de l'étude (N = 19)	Après une prophylaxie systématique par KOVALTRY de 6 à 12 mois (N = 19)
C_{max} (UI/dL)	95,7 (13,5)	119,9 (22,0)
ASC (UI*h/dL)	1575,6 (33,9)	1725,2 (34,6)
t_½ (h)	14,1 (27,7)	13,8 (27,4)

Au cours d'une étude sur le terrain internationale menée dans 41 laboratoires cliniques, on a comparé la performance de KOVALTRY à celle d'un FVIIIr pleine longueur sur le marché par le dosage de l'activité coagulante du FVIII (FVIII:C). Les deux produits ont donné des résultats semblables. On peut mesurer avec exactitude le taux de FVIII:C de KOVALTRY dans le plasma au moyen du dosage en un temps ainsi que du dosage chromogénique, en utilisant les méthodes de routine du laboratoire (6).

Récupération différentielle

L'analyse de toutes les données recueillies sur la récupération *in vivo* auprès d'adultes et d'adolescents ayant déjà été traités a démontré qu'il y avait une augmentation médiane du taux de FVIII:C de > 2 UI/dL par UI par kilogramme de poids corporel après l'administration de KOVALTRY (tant selon le dosage chromogénique que selon le dosage en un temps) (voir **ESSAIS CLINIQUES**) (7).

Tableau 7 – Récupération *in vivo* chez des adultes et des adolescents (12 à 65 ans) ayant déjà été traités

	Étude LEOPOLD I N = 59	Étude LEOPOLD II N = 56
Nombre de participants	N = 59	N = 56
Résultats du dosage chromogénique Médiane (Q1; Q3), fourchette	2,5 (2,1; 2,8), 0,2 à 4,6	2,1 (1,7; 2,4), 0,7 à 3,0
Résultats du dosage en un temps Médiane (fourchette) (UI/dL par UI/kg)	2,2 (1,1; 3,1)	2,1 (1,2; 4,3)

Q1 : 25 % des sujets; Q3 : 75 % des sujets

Tableau 8 – Récupération *in vivo* chez des enfants (< 12 ans) ayant déjà été traités

Étude LEOPOLD KIDS				
	0 à < 6 ans		6 à 12 ans	
	Début de l'étude (N = 24)	Après une prophylaxie systématique de 6 mois (N = 23)	Début de l'étude (N = 25)	Après une prophylaxie systématique de 6 mois (N = 25)
Résultats du dosage chromogénique Médiane (fourchette) (Q1; Q3) (UI/dL par UI/kg)	1,6 (0,7; 2,5) (1,3; 1,9)	1,8 (0,5; 3,1) (1,5; 2,0)	1,7 (0,6; 2,7) (1,4; 2,0)	1,8 (0,5; 2,8) (1,2; 2,1)

Populations et affections particulières

Enfants (< 12 ans)

Le [Tableau 9](#) présente les paramètres pharmacocinétiques calculés chez 15 sujets de moins de 12 ans, soit cinq sujets de 1 à 6 ans et dix sujets de 6 à moins de 12 ans. Les sujets ont reçu une dose de KOVALTRY de 50 UI/kg. On a fait une prise de sang avant l'injection et 20 à 30 minutes, quatre heures et 24 heures plus tard.

Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [coefficient de variation en %]) de KOVALTRY chez les enfants de moins de 12 ans selon le dosage chromogénique

Paramètre [unité]	Patients de 0 à < 6 ans ayant déjà été traités N = 5	Patients de 6 à 12 ans ayant déjà été traités N = 10	Nombre total de patients ayant déjà été traités N = 15
	Moyenne géométrique (CV en %)	Moyenne géométrique (CV en %)	Moyenne géométrique (CV en %)
ASC (UI*h/dL)	1 334,3 (29,4) ^a	1 155,4 (34,7)	1 203,9 (32,8)
C _{max} (UI/dL)	74,2 (40,5)	79,8 (23,5)	77,9 (28,7)
t _{1/2} (h)	11,8 (27,0) ^a	11,9 (16,6)	11,9 (18,9)
Cl (dL/h/kg)	0,04 (25,1) ^a	0,043 (34,8)	0,041 (32,2)
TSM _{i.v.} (h)	17,3 (24,9) ^a	17,6 (15,5)	17,5 (17,6)
V _{ÉÉ} (dL/kg)	0,64 (20,6) ^a	0,76 (28,6)	0,72 (27,1)

a : N = 4 pour les patients de 1 à moins de 6 ans ayant déjà été traités

Insuffisance hépatique

On n'a pas étudié l'adaptation de la dose chez les insuffisants hépatiques au cours des essais cliniques.

Insuffisance rénale

On n'a pas étudié l'adaptation de la dose chez les insuffisants rénaux au cours des essais cliniques.

Durée de l'effet

La durée de l'effet varie d'un patient à l'autre et dépend de la gravité de l'hémorragie et de la situation clinique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur le flacon. On peut conserver la poudre lyophilisée à température ambiante, jusqu'à 25 °C, pendant douze mois, par exemple pour le traitement à domicile. Si le produit est conservé hors du réfrigérateur, calculer la nouvelle date de péremption et l'inscrire sur la boîte et le flacon : le produit pourra être utilisé pendant douze mois après la date où le flacon a été sorti du réfrigérateur ou jusqu'à la date de péremption figurant déjà sur l'étiquette, selon la première des deux dates. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, il ne peut être réfrigéré de nouveau. Éviter le gel. Ne pas exposer au soleil et ne sortir la poudre lyophilisée de la boîte qu'au moment de l'emploi.

Après la reconstitution, la solution doit être injectée à la seringue dans les trois heures.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

KOVALTRY (facteur antihémophilique [recombinant]) est présenté dans des flacons à usage unique (voir [Tableau 10](#)) avec le dispositif pour reconstitution sans aiguille BIO-SET.

L'emballage contient également une seringue contenant de l'eau stérile pour préparations injectables (PE, USP) pour la reconstitution et un dispositif de perfusion stérile.

Tableau 10 – Format des flacons de KOVALTRY

Activité approximative du facteur VIII	Diluant
250 UI	2,5 mL
500 UI	2,5 mL
1 000 UI	2,5 mL
2 000 UI	5,0 mL
3 000 UI	5,0 mL

L'étiquette du flacon de KOVALTRY donne l'activité réelle du facteur VIII recombinant, en UI, déterminée par dosage chromogénique par comparaison à un étalon international de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les concentrés de facteur VIII de coagulation et au moyen d'une méthode convenable qui assure l'exactitude des résultats.

KOVALTRY est une poudre lyophilisée mélangée, dans le contenant final, aux ingrédients inactifs/excipients suivants : 2,2 % de glycine, 1 % de sucrose, 30 mM de chlorure de sodium, 2,5 mM de chlorure de calcium, 20 mM d'histidine et 80 p.p.m. de polysorbate 80. Le pH du produit reconstitué est de 6,6 à 7,0. KOVALTRY est présenté en flacons dont le volume de

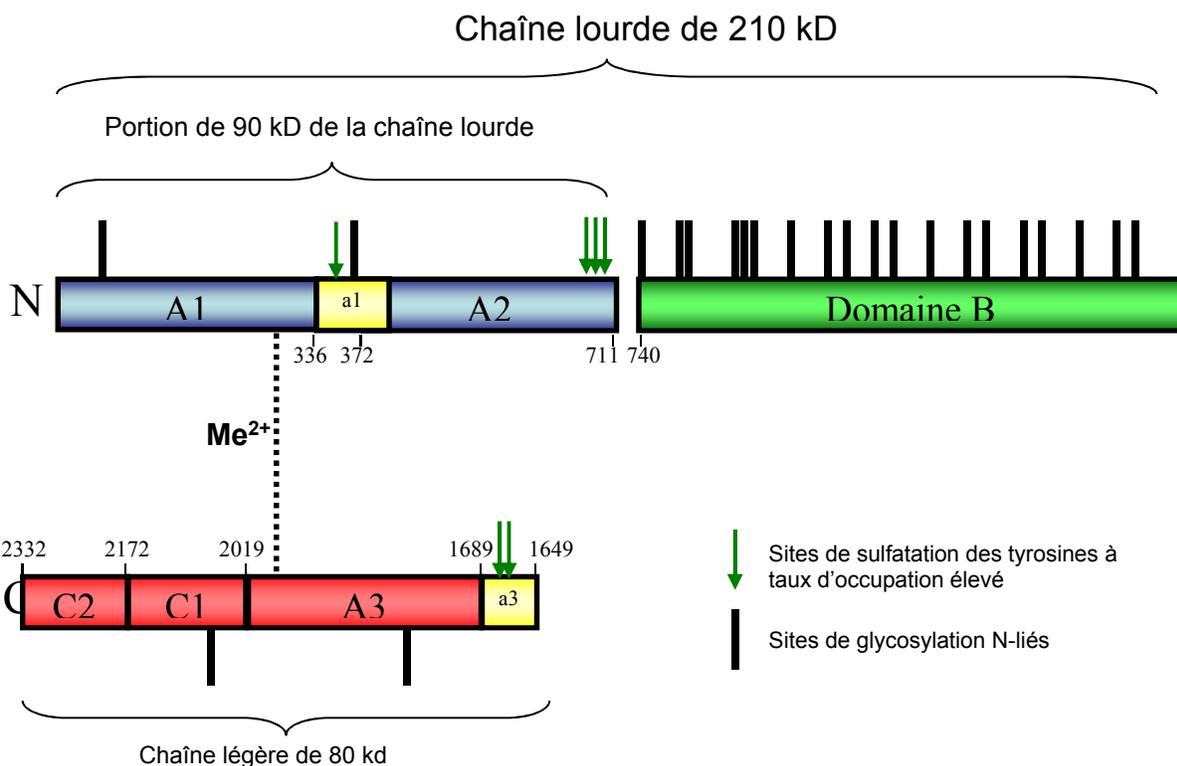
remplissage nominal est de 2,5 mL (doses nominales de 250 UI, 500 UI et 1 000 UI) et 5,0 mL (doses nominales de 2 000 UI et 3 000 UI). Le produit final est une poudre stérile, apyrogène et sans agent de conservation qui doit être administrée par voie intraveineuse (i.v.).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	facteur antihémophilique (recombinant)
Nom chimique :	facteur VIII de coagulation humain recombinant
Formule moléculaire :	2 332 acides aminés
Poids moléculaire :	environ 330 à 360 kDa
Formule développée :	chaîne lourde : C8241H12908N2264O2528S50; chaîne légère : C3553H5408N956O1026S33



La glycoprotéine est un précurseur à chaîne unique de 330 kD dont la structure de domaine comporte les sous-unités A1-A2-B-A3-C1-C2. Le traitement protéolytique au niveau de la jonction B-A3 (entre Arg 1648 et Glu 1649) produit une chaîne lourde A1-A2-B et des chaînes légères A3-C1-C2 pour former une grosse structure hétérodimérique liée par un pont de cations divalents. Il y a de multiples glycanes N-liés et O-liés sur la structure, surtout dans le domaine B. Les domaines A1 et A3-C1-C2 ont chacun deux sites N-liés occupés. Il y a en outre six sites de sulfatation des tyrosines à taux d'occupation élevé et un site dans le domaine A2 dont le taux d'occupation est très faible.

Propriétés physicochimiques : KOVALTRY est une protéine glycosylée hydrosoluble qui est instable dans sa forme finale en l'absence d'excipients. Dans sa forme finale, la protéine est stabilisée en solution au moyen d'excipients et lyophilisée.

Caractéristiques du produit

KOVALTRY est un facteur VIII de coagulation pleine longueur et non modifié qui est fabriqué à partir de cellules rénales de hamsters nouveau-nés génétiquement modifiées, dans lesquelles on a introduit le gène du facteur VIII humain (1, 8). Par rapport à KOGENATE FS, produit homologué, KOVALTRY a la même séquence d'acides aminés du FVIII et la même formule moléculaire, et subit le même traitement protéolytique et des modifications post-traductionnelles (glycosylation et sulfatation) semblables (1). La caractérisation des oligosaccharides du produit final a révélé que la glycoylation était supérieure, que l'embranchement était meilleur et qu'il y avait un chapeutage (*capping*) de la sialylation des résidus galactose terminaux (9, 10).

KOVALTRY a la même activité biologique que le facteur VIII dérivé du plasma humain. On n'utilise pas de matières premières d'origine humaine ou animale pour la culture cellulaire, la purification et la préparation.

On a modifié la lignée cellulaire BHK au moyen de la protéine de choc thermique 70 (HSP70) pour favoriser le repliement convenable des protéines et la résistance à l'apoptose (1). La culture cellulaire, fondée sur un processus en perfusion continue, est suivie d'un processus automatisé de séparation cellulaire continue.

Inactivation des virus

Pour assurer la grande innocuité virale du produit, le procédé de fabrication comporte des étapes de clairance virale spécifiques qui comprennent une inactivation virale par détergent et une filtration à travers un filtre de 20 nm pour l'élimination de virus et d'agrégats protéiques possibles. Pour purifier le facteur VIII recombinant et éliminer les impuretés liées au procédé et au produit, on utilise la chromatographie sur échangeurs d'ions, la chromatographie d'affinité aux anticorps monoclonaux et d'autres étapes chromatographiques (11).

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

On a évalué l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de KOVALTRY au cours de trois essais cliniques multicentriques ouverts. Le programme d'essais cliniques a porté sur au total 204 sujets de sexe masculin atteints d'hémophilie A grave (activité du FVIII < 1 %) et ayant déjà été traités. Parmi les 153 sujets de 12 ans et plus, 136 ont été exposés au médicament pendant au moins 50 jours au cours de l'essai clinique. Chez les 142 sujets participant au volet des études sur l'innocuité et l'efficacité, le nombre médian de jours d'exposition a été de 159 (fourchette : 8 à 355 jours). Parmi les 51 sujets de moins de 12 ans, 50 ont été exposés au médicament pendant au moins 50 jours au cours de l'essai clinique. Le nombre médian de jours d'exposition a été de 73 (fourchette : 37 à 103 jours).

Tableau 11 – Sommaire des données démographiques et du plan des essais

Étude	Plan	Posologie de KOVALTRY	Nbre de sujets ayant déjà été traités	Âge median (fourchette)
LEOPOLD I (12, 13)	Étude multicentrique ouverte	Partie A : pharmacocinétique de 50 UI/kg (par rapport 50 UI/kg de Kogenate FS)	26	28,5 (12 à 61) ans
		Partie B : prophylaxie (schéma à la discrétion du chercheur) : 20 à 50 UI/kg 2 ou 3 fois par semaine pendant 12 mois; 6 mois par méthode de détermination de l'activité (DCPE et DCA)	62	30,0 (12 à 61) ans
		Fréquence d'administration : 2 fois par semaine	18	40 (12 à 61) ans
		Fréquence d'administration : 3 fois par semaine	44	29 (12 à 60) ans
		Partie C : traitement périopératoire, selon la méthode habituelle d'utilisation de Kogenate FS	5	37,0 (28 à 38) ans
		Prolongation : traitement prophylactique/ponctuel/ périopératoire	55	31,0 (12 à 61) ans
LEOPOLD II (14)	Étude multicentrique ouverte et randomisée	Groupe randomisé pour recevoir la prophylaxie	28	30,0 (14 à 53) ans
		Fréquence d'administration : 2 fois par semaine faible dose (20 à 30 UI/kg)		
		Fréquence d'administration : 3 fois par semaine forte dose (30 à 40 UI/kg)	31	27,0 (14 à 54) ans
		Groupe randomisé pour recevoir le traitement ponctuel : administration selon les recommandations pour le traitement par Kogenate FS	21	28,0 (14 à 59) ans
		Total de 12 mois; 6 mois par méthode de détermination de l'activité (DCPE et DCA)		
LEOPOLD KIDS (PART A) (15)	Étude multicentrique ouverte	Prophylaxie par 25 à 50 UI/kg au moins 2 fois par semaine (schéma déterminé par le chercheur), traitement des hémorragies intercurrentes et prévention des hémorragies pendant les interventions chirurgicales; environ 6 mois et au moins 50 jours d'exposition	51	6,0 (1 à 11) ans
		Mesure optionnelle des paramètres pharmacocinétiques (les patients devaient recevoir une dose d'exactlyment 50 UI/kg)	15	

*DCPE : Traitement par l'activité qui figure sur l'étiquette (et détermination de la dose) fondé sur le dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne

*DCA : Traitement par l'activité qui figure sur l'étiquette (et détermination de la dose) après ajustement au moyen d'un facteur prédéfini et reproduisant le dosage en un temps

Résultats des études

Prophylaxie systématique

Adolescents et adultes

Le taux annualisé d'hémorragies (TAH) médian dans la population en intention de traiter de l'étude LEOPOLD I a été de 1,0 hémorragie par année. Au cours de l'étude LEOPOLD II, il y a eu une différence statistiquement significative (analyse de variance; $p < 0,0001$) pour ce qui est du TAH médian entre les sujets recevant le traitement ponctuel (60 hémorragies par année) et ceux recevant le traitement prophylactique (deux hémorragies par année). Au cours de l'étude LEOPOLD I, partie B et de la prolongation de l'étude LEOPOLD I, il n'y a pas eu de différence remarquable quant au TAH entre le traitement prophylactique administré deux fois par semaine et le traitement prophylactique administré trois fois par semaine, ce qui démontre qu'il convient de choisir la dose en fonction des besoins du patient pour que le traitement prophylactique soit efficace.

Tableau 12 – Taux annualisé d'hémorragies (TAH) chez les adolescents et les adultes au cours des études LEOPOLD I et LEOPOLD II

	Étude LEOPOLD I		Étude LEOPOLD II	
	Première année (N = 62)	Deuxième année (N = 55)	Faible dose, 2 fois par semaine (N = 28)	Forte dose, 3 fois par semaine (N = 31)
TAH global médian (fourchette)	1,03 (0,0, 26,1)	1,97 (0,0, 20,1)	4,02 (0,0, 33,1)	1,97 (0,0, 25,9)
TAH spontanées médian (fourchette)	1,01 (0,0, 16,7)	0,98 (0,0, 13,5)	2,01 (0,0, 33,1)	0,0 (0,0, 20,6)
TAH traumatiques médian (fourchette)	0,0 (0,0, 24,1)	0,0 (0,0, 17,0)	0,0 (0,0, 6,0)	0,98 (0,0, 14,9)
TAH articulaires médian (fourchette)	1,04 (0,0, 25,1)	1,02 (0,0, 14,0)	2,52 (0,0, 32,1)	1,01 (0,0, 24,9)

Enfants de 12 ans et moins

Au cours de la partie A de l'étude LEOPOLD KIDS, un total de 51 patients de 12 ans et moins ayant déjà été traités ont reçu un traitement prophylactique de six mois par KOVALTRY. Le [Tableau 13](#) présente le taux annualisé d'hémorragies (TAH).

Tableau 13 – Taux annualisé d’hémorragies (TAH) chez les enfants de ≤ 12 ans au cours de la partie A de l’étude LEOPOLD KIDS

	Étude LEOPOLD KIDS (partie A)		
	Patients de 0 à < 6 ans ayant déjà été traités (N = 25)	Patients de 6 à 12 ans ayant déjà été traités (N = 26)	Nombre total de patients ayant déjà été traités
TAH global médian (fourchette)	2,03 (0,0, 18,1)	0,93 (0,0, 17,7)	1,90 (0,0, 18,1)
TAH spontanées médian (fourchette)	0,0 (0,0, 6,0)	0,0 (0,0, 12,0)	0,0 (0,0, 12,0)
TAH traumatiques médian (fourchette)	0,0 (0,0, 4,1)	0,0 (0,0, 17,7)	0,0 (0,0, 17,7)
TAH articulaires médian (fourchette)	0,0 (0,0, 4,1)	0,0 (0,0, 15,8)	0,0 (0,0, 15,8)

Maîtrise des hémorragies

Adolescents et adultes

Un total de 1 887 hémorragies chez 108 sujets ont été traitées par KOVALTRY. Il s’agissait dans la majorité des cas d’hémorragies articulaires spontanées légères ou modérées (voir [Tableau 14](#)). La consommation médiane de KOVALTRY pour le traitement des hémorragies intercurrentes a été de 28,6 UI/kg/injection (fourchette : 13 à 54 UI/kg) au cours de l’étude LEOPOLD I et de 28 UI/kg (fourchette : 11 à 49 UI/kg) au cours de l’étude LEOPOLD II.

La majorité des hémorragies (87,6 % au cours de l’étude LEOPOLD I; 96,2 % dans le groupe recevant le traitement prophylactique et 95,3 % dans le groupe recevant le traitement ponctuel au cours de l’étude LEOPOLD II) ont été maîtrisées par une ou deux perfusions de KOVALTRY.

Tableau 14 – Maîtrise et prévention des hémorragies chez les adolescents et les adultes traités par KOVALTRY

Caractéristiques des hémorragies	LEOPOLD I		LEOPOLD II	
	Prophylaxie Étude principale N = 62	Prophylaxie Prolongation N = 55	Prophylaxie N = 59	Traitement ponctuel N = 21
Patients ayant présenté des hémorragies				
N ^{bre} total d’hémorragies	236	154	293	1 204
Hémorragies spontanées	63,5 %	52,7 %	73,9 %	78,5 %
Hémorragies légères ou modérées	89,2 %	84,9 %	88,8 %	91,3 %
Hémorragies articulaires	79,3 %	77,9 %	87 %	77,2 %
N ^{bre} de perfusions/de traitements des hémorragies (médiane; fourchette)	1,0 (0; 48)		1,0 (0; 7)	1,0 (0; 20)
Pourcentage des hémorragies traitées par ≤ 2 perfusions	87,6 %		96,2 %	95,3 %
Dose médiane/perfusion (fourchette)	31,6 UI/kg (14 à 67 UI/kg)		28 UI/kg (11 à 49 UI/kg) 29,4 UI/kg (19 à 49 UI/kg) 22,0 UI/kg (11 à 35 UI/kg)	

Enfants de 12 ans et moins

Un total de 97 hémorragies chez 28 sujets ont été traitées par KOVALTRY. Il s'agissait dans la majorité des cas (96,8 %) d'hémorragies légères ou modérées. Cinquante-neuf hémorragies (72,8 %) étaient d'origine traumatique. Au cours des six mois de traitement, la consommation médiane de KOVALTRY pour le traitement des hémorragies intercurrentes a été de 36,94 UI/kg/injection (fourchette : 20,8 à 71,6 UI/kg).

La majorité des hémorragies (89,7 %) ont été réprimées par une ou deux perfusions (92,4 % chez les patients de 0 à 6 ans et 86,7 % chez les patients de 6 à 12 ans).

Tableau 15 – Maîtrise et prévention des hémorragies chez les enfants traités par KOVALTRY

	LEOPOLD Kids		
	Patients de 0 à < 6 ans ayant déjà été traités (N = 25)	Patients de 0 à 12 ans ayant déjà été traités (N = 26)	Patients ayant déjà été traités (total)
Foyers hémorragiques, n/total	Peau/muqueuse : 28/52 (53,8 %) Articulation : 10/52 (19,2 %)	Peau/muqueuse : 17/45 (37,8 %) Articulation : 22/45 (48,9 %)	45/97 (46,4 %) 32/97 (33,0 %)
Gravité des hémorragies, n (%)	Légères : 33 (63,5 %) Modérées : 17 (32,7 %) Graves : 2 (3,8 %)	Légères : 17 (37,8 %) Modérées : 27 (60,0 %) Graves : 1 (2,2 %)	50 (51,4 %) 44 (45,4 %) 3 (3,1 %)
Type d'hémorragies	Spontanées : 18,2 % Traumatiques : 81,8 %	Spontanées : 32,4 % Traumatiques : 62,2 % Non précisé : 5,4 %	20 (24,7 %) 59 (72,8 %) 2 (2,5 %)
N ^b re de perfusions/de traitements des hémorragies (médiane; fourchette)	1,0 (0; 9)	1,0 (0; 8)	1,0 (0; 9)
Réponse au traitement « bonne » ou « excellente » selon les patients	97,8 %	81,0 %	90,1 %
Dose/perfusion (fourchette)	38,7 UI/kg (20,8 à 71,6 UI/kg)	32,4 UI/kg (21,7 à 50,0 UI/kg)	36,9 UI/kg (20,8 à 71,6 UI/kg)

Gestion périopératoire

Un total de 11 chirurgies lourdes ont été effectuées chez 9 patients (adultes et enfants) atteints d'hémophilie A grave et ayant déjà été traités. Cinq des 11 chirurgies lourdes étaient des chirurgies orthopédiques, dont des arthroplasties. Tous les sujets ont reçu KOVALTRY sous forme d'injections bolus. Chez les adolescents et les adultes, la dose initiale de KOVALTRY a été de 3 000 à 5 000 UI (dose nominale). Chez un seul sujet de moins de 12 ans qui avait subi une chirurgie lourde, la dose initiale totale de KOVALTRY a été de 2 500 UI (108,7 UI/kg) (16).

Les chirurgiens ont qualifié l'hémostase de « bonne » ou « excellente ».

Test de non-infériorité : DCPE par rapport à DCA

On a réuni les données des études LEOPOLD I, partie B (sauf celles de la prolongation) et LEOPOLD II (groupe recevant le traitement prophylactique) pour tester la non-infériorité du traitement prophylactique par une dose de KOVALTRY déterminée par dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne (DCPE) par rapport à une dose de KOVALTRY déterminée par

dosage chromogénique avec ajustement (DCA) selon l'étiquette reproduisant le dosage en un temps.

Même si la dose réelle de FVIII était environ 20 % plus basse, on a démontré statistiquement la non-infériorité de l'efficacité du traitement prophylactique par KOVALTRY pour la prévention des hémorragies fondé sur l'activité déterminée par la méthode DCPE par rapport au traitement fondé sur l'activité déterminée par la méthode DCA. La différence médiane entre le TAH pendant la prophylaxie fondée sur la méthode DCA et le TAH pendant la prophylaxie fondée sur la méthode DCPE a été de 0,00 hémorragie/année selon les données de l'étude LEOPOLD I, les données de l'étude LEOPOLD II et les données réunies des deux études.

La non-infériorité de la détermination de la dose selon la méthode DCPE par rapport à la méthode DCA a aussi été démontrée pour le traitement des hémorragies dans le groupe recevant le traitement ponctuel pour ce qui est du nombre d'hémorragies traitées par au maximum deux injections (LEOPOLD II). Le test de non-infériorité a produit une valeur p inférieure à 0,0001 (test exact de permutation pour échantillons appariés), ce qui veut dire que la non-infériorité de la méthode DCPE par rapport à la méthode DCA a été démontrée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie primaire

On a mené deux séries d'études de pharmacologie primaire *in vivo* pour comparer directement KOVALTRY et un autre FVIII recombinant (FVIIIr), KOGENATE FS, administrés selon un traitement ponctuel et un traitement prophylactique, du point de vue de la protection contre les pertes de sang après une blessure de la queue chez des souris atteintes d'hémophilie A. KOVALTRY et KOGENATE FS ont produit une protection équivalente contre les hémorragies à des doses de 12 ou 40 UI/kg et de 40 ou 120 UI/kg, respectivement.

Pharmacologie de l'innocuité

Le programme d'évaluation de la pharmacologie de l'innocuité comprenait des études sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire après l'administration par voie intraveineuse d'une seule dose de KOVALTRY.

On a étudié la fonction cardiovasculaire (notamment par l'ECG) chez des beagles anesthésiés après une courte (< 5 minutes) injection i.v. et la fonction respiratoire chez des rats conscients non immobilisés après un seul bolus i.v. On n'a pas observé d'effets liés au traitement sur la fonction cardiovasculaire et l'ECG chez les chiens (la plus forte dose évaluée était de 400 UI/kg, soit environ dix fois la dose clinique).

Chez les rats, la fonction respiratoire n'a été modifiée qu'à la dose la plus élevée, soit 400 UI/kg, comme en ont témoigné les augmentations transitoires de la fréquence respiratoire (qui disparaissaient en moins d'une heure après l'administration) et du volume respiratoire par minute par rapport aux témoins. On n'a pas observé ces effets chez des rats ayant reçu une dose de 120 UI/kg (environ trois fois la dose clinique).

Pharmacocinétique chez l'animal

Pour les études pharmacocinétiques, on a utilisé le rat Sprague-Dawley comme modèle rongeur et le lapin blanc de Nouvelle-Zélande comme modèle non-rongeur.

Dans les deux espèces, on a évalué la non-infériorité de la pharmacocinétique de KOVALTRY par rapport à celle de KOGENATE FS en fonction de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie terminale normalisées selon la dose, et la non-infériorité a été démontrée. Le rapport entre les valeurs de l'ASC pour KOVALTRY et KOGENATE FS a été de 1,39 chez les rats et 1,63 chez les lapins et la clairance plasmatique correspondante de KOVALTRY comparativement à KOGENATE FS a été 28 % plus basse chez les rats et 39 % plus basse chez les lapins, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les deux composés pour ce qui est de la demi-vie. Il n'y a pas eu de différences importantes pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques chez des souris atteintes d'hémophilie A recevant KOVALTRY ou KOGENATE FS.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie sur KOVALTRY (voir le tableau 16) ont porté sur l'administration par voie intraveineuse d'une seule ou de plusieurs doses (pendant 5 jours) de KOVALTRY à des rats et des lapins mâles; les études sur l'administration de plusieurs doses comportaient des groupes dans lesquels on a évalué la récupération et obtenu des données toxicocinétiques de soutien. De plus, on a évalué la génotoxicité de KOVALTRY *in vitro*. On a procédé à ces tests de mutagénicité parce qu'un organisme craignait que la protéine de choc thermique 70 (HSP70) présente dans la lignée cellulaire utilisée pour la production ait un effet mutagène.

On a évalué la tolérabilité locale au cours des études de toxicité sur l'administration d'une seule dose et de plusieurs doses.

On a mené des études pour comparer l'antigénicité de KOVALTRY à celle de KOGENATE FS, produit déjà sur le marché. Bayer a choisi pour ces études le modèle murin d'hémophilie A. On a aussi examiné la formation d'anticorps anti-FVIII au cours des études pivots sur la toxicité chronique chez des rats et des lapins menées pour évaluer l'immunogénicité.

Tableau 16 – Études de toxicologie

Type d'étude et durée	Sujets (espèce, souche; nombre/sexe/ groupe)	Voie d'administration	Composé administré	Doses	Principales constatations
Toxicité aiguë					
Toxicité aiguë	Rat Sprague-Dawley 6/M/groupe	i.v.	KOVALTRY (2 lots)	0, 400, 4 000 UI/kg	KOVALTRY a été bien toléré chez les rats et les lapins mâles et on n'a pas observé d'effets indésirables liés au
	Récupération 4/M/groupe	i.v.	KOVALTRY (2 lots)	0, 4 000 UI/kg	

Tableau 16 – Études de toxicologie

Type d'étude et durée	Sujets (espèce, souche; nombre/sexe/ groupe)	Voie d'administration	Composé administré	Doses	Principales constatations
(+ récupération après 2 semaines)	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande 3/M/groupe Récupération 3/M/groupe	i.v.	KOVALTRY (2 lots)	0, 400, 4 000 UI/kg	traitement jusqu'à la plus forte dose évaluée. La DSENO est de 4 000 UI/kg, soit de jusqu'à 80 à 200 fois la dose clinique de 20 à 50 UI/kg. KOVALTRY a été bien toléré au point d'injection.
		i.v.	KOVALTRY (2 lots)	0, 4 000 UI/kg	
Toxicité chronique					
Toxicité systémique après 5 jours (BPL) (+ récupération après 4 semaines, TC)	Rat Sprague-Dawley 10/M/groupe Récupération 5/M/groupe	i.v.	KOVALTRY	0, 40, 120, 400 UI/kg	KOVALTRY a été bien toléré chez les rats et les lapins et on n'a pas observé d'effets indésirables liés au traitement. La DSENO après l'administration de plusieurs doses est > 400 UI/kg. KOVALTRY a été bien toléré au point d'injection.
		i.v.	KOVALTRY	0, 400 UI/kg	
	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande 6/M/groupe Récupération 3/M/groupe	i.v.	KOVALTRY	0, 40, 120, 400 UI/kg	
		i.v.	KOVALTRY	0, 400 UI/kg	
Génotoxicité					
Mutagenicité <i>in vitro</i> (test du lymphome de souris, BPL)	Lignée cellulaire L5178Y	<i>In vitro</i>	KOVALTRY	Traitement pulsé : 25 % (1,25 mL par culture de 5 mL) Traitement continu : 4 % (0,4 mL par culture de 10 mL)	Le test du lymphome de souris a démontré que KOVALTRY n'était ni mutagène ni clastogène dans les cellules des mammifères.
Autres études de toxicité					
Immunogénicité (sans respect des BPL)	Souris, hémophilie A; 10/M/groupe	i.v.	KOVALTRY KOGENATE FS	40 ou 200 UI/kg	Pour ce qui est de la formation d'anticorps totaux et neutralisants, KOVALTRY n'a pas été statistiquement différent de KOGENATE FS.

BPL = bonnes pratiques de laboratoire (règlements); DSENO = dose sans effet nocif observé;

i.v. = intraveineuse; M = mâles; TC = dont la toxicocinétique

Les études d'innocuité non cliniques (pharmacologie de l'innocuité, toxicité aiguë, toxicité chronique et génotoxicité) n'ont pas mis en évidence d'inquiétudes particulières chez l'humain.

RÉFÉRENCES

1. Maas Enriquez M, Thrift J, Garger S, Katterle Y. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Human heat shock protein 70 improves the manufacturing process without affecting clinical safety. Protein expression and purification. 2016;127:111-5.
2. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. Haemophilia. 2010;16 Suppl 3:58-66.
3. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Br J Haematol. 2006;133(6):591-605.
4. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, Seeler RA, Edelstein G, Vanderheiden J, et al. Treatment of hemophilia with glycine-precipitated factor 8. N Engl J Med. 1966;275(9):471-5.
5. Di Michele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. J Thromb Haemost. 2011;9 Suppl 1:216-25.
6. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an International comparative laboratory field study. Haemophilia. 2016;22(3):e192-9.
7. Shah A, Delesen H, Garger S, Lalezari S. Pharmacokinetic properties of BAY 81-8973, a new full-length recombinant Factor VIII product Haemophilia. 2014.
8. Afonja O, Kozak R, Petraro P, Michaels LA, Mathew P, Lemm G, et al. Baby hamster kidney cell-derived recombinant factor VIII: a quarter century of learning and clinical experience. Expert review of hematology. 2016:1-14.
9. Ishaque A, Thrift J, Murphy JE, Konstantinov K. Over-expression of Hsp70 in BHK-21 cells engineered to produce recombinant factor VIII promotes resistance to apoptosis and enhances secretion. Biotechnology and bioengineering. 2007;97(1):144-55.
10. Ishaque A, Thrift J, Murphy JE, Konstantinov K. Cell surface staining of recombinant factor VIII is reduced in apoptosis resistant BHK-21 cells. Journal of biotechnology. 2008;137(1-4):20-7.
11. Humphries TR, L.; Garger, S.; Afonja, O.; Maas Enriquez, M. BAY 81-8973: A new third-generation rFVIII created through state-of-the-art manufacturing, offering dosing flexibility to the hemophilia A community [Abstract]. Haemophilia. 2015;21(3):e264.
12. Oldenburg J, Windyga J, Hampton K, Lalezari S, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, et al. Safety and efficacy of BAY 81-8973 for surgery in previously treated patients with haemophilia A: results of the LEOPOLD clinical trial programme. Haemophilia. 2016;22(3):349-53.

13. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia*. 2016;22(5):706-12.
14. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis Versus On-Demand Treatment With BAY 81-8973, a Full-Length Plasma-Protein-Free rFVIII Product: Results From a Randomized Trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*. 2014.
15. Ljung R, Kenet G, Mancuso M, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia*. 2015 Dec 9.
16. Oldenburg J, Windyga J, K. H, Lalezari S, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, et al. Safety and Efficacy of BAY 81-8973 for Surgery in Previously Treated Patients with Hemophilia A: Results of the LEOPOLD Clinical Trial Program (Manuscript). *Haemophilia*. 2015:1-18.

**LISEZ CE QUI SUIT POUR SAVOIR COMMENT UTILISER LE MÉDICAMENT
EFFICACEMENT ET SANS DANGER
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

Pr KOVALTRY®

Facteur antihémophilique (recombinant)

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre KOVALTRY et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Posez à votre médecin des questions sur votre maladie et son traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur KOVALTRY.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- Des anticorps circulants qui neutralisent le facteur VIII peuvent se développer pendant le traitement des patients présentant une hémophilie A.

À quoi sert KOVALTRY?

- KOVALTRY est utilisé pour le traitement et la prévention (prophylaxie) des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
- Il est aussi utilisé à titre prophylactique chez les enfants pour la réduction du risque d'hémorragies spontanées en présence d'hémophilie.
- Le médicament ne contient pas de facteur de von Willebrand et ne doit donc pas être utilisé pour le traitement de la maladie de von Willebrand.

Quel est le mode d'action de KOVALTRY?

KOVALTRY est un facteur de coagulation VIII. Il est très semblable au facteur VIII qui est naturellement présent dans le sang humain. KOVALTRY procure du facteur FVIII supplémentaire aux patients atteints d'hémophilie A, dont le sang ne contient pas assez de facteur VIII naturel, ce qui contribue à prévenir et/ou à faire cesser les hémorragies. KOVALTRY est administré dans une veine et passe directement dans la circulation sanguine. KOVALTRY est produit par technologie recombinante et aucun composant d'origine humaine ou animale n'est ajouté pendant le procédé de fabrication.

Quels sont les ingrédients de KOVALTRY?

Ingrédient médicamenteux : facteur antihémophilique (recombinant)

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium, histidine, glycine, polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose

Les formes posologiques de KOVALTRY sont les suivantes :

KOVALTRY, 250 UI

Le flacon de poudre contient 250 UI (unités internationales) de facteur antihémophilique (recombinant). Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (2,5 mL), un flacon contient 100 UI d'octocog alfa par millilitre.

KOVALTRY, 500 UI

Le flacon de poudre contient 500 UI (unités internationales) de facteur antihémophilique (recombinant). Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (2,5 mL), un flacon contient 200 UI d'octocog alfa par millilitre.

KOVALTRY, 1 000 UI

Le flacon de poudre contient 1 000 UI (unités internationales) de facteur antihémophilique (recombinant). Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (2,5 mL), un flacon contient 400 UI d'octocog alfa par millilitre.

KOVALTRY, 2 000 UI

Le flacon de poudre contient 2 000 UI (unités internationales) de facteur antihémophilique (recombinant). Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (5 mL), un flacon contient 400 UI d'octocog alfa par millilitre.

KOVALTRY, 3 000 UI

Le flacon de poudre contient 3 000 UI (unités internationales) de facteur antihémophilique (recombinant). Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (5 mL), un flacon contient 600 UI d'octocog alfa par millilitre.

N'utilisez pas KOVALTRY...

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'octocog alfa ou à tout autre ingrédient de KOVALTRY
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique aux protéines de souris ou de hamster.

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le médicament, adressez-vous à votre médecin avant de prendre KOVALTRY. Mentionnez tous vos troubles ou problèmes de santé, dont :

- allergie aux protéines de souris ou de hamster.

Autres mises en garde

Si vous ressentez une oppression thoracique ou des étourdissements (notamment quand vous vous levez), avez des nausées ou éprouvez une sensation d'évanouissement imminent, il se pourrait que vous présentiez une rare réaction allergique soudaine et grave (appelée « réaction anaphylactique ») à KOVALTRY. Le cas échéant, **cessez d'administrer le produit** sur-le-champ et consultez un médecin.

Votre médecin pourrait faire des tests pour s'assurer que votre dose actuelle de KOVALTRY produit des taux appropriés de facteur FVIII.

- Si votre dose habituelle de KOVALTRY ne permet pas de maîtriser une hémorragie, consultez votre médecin sans tarder. Il se pourrait que vous ayez développé des inhibiteurs du facteur VIII et votre médecin pourrait faire des tests pour le confirmer. Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps présents dans le sang qui bloquent l'effet du facteur VIII que vous utilisez et en réduisent l'efficacité pour la prévention et la maîtrise des hémorragies.
- Si vous avez déjà développé des inhibiteurs du facteur VIII et passez d'une préparation de facteur VIII à une autre, il se pourrait que vous développiez de nouveau des inhibiteurs.

Si vous devez recevoir de fréquentes injections, votre médecin pourrait vous proposer l'implantation chirurgicale sous-cutanée d'un dispositif qui facilite l'accès à la circulation sanguine. Ce dispositif pourrait causer une infection. Mentionnez à votre médecin si vous avez une infection liée au cathéter.

Si on vous a dit que vous souffrez de maladie du cœur ou que vous présentez des risques de maladie du cœur, mentionnez-le à votre médecin.

Mentionnez à votre médecin tous les autres produits que vous prenez, dont médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.

Médicaments qui peuvent interagir avec KOVALTRY

- Il n'y a pas d'interactions connues avec d'autres médicaments. Toutefois, si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, dont des médicaments vendus sans ordonnance, mentionnez-le à votre médecin.

Comment prendre KOVALTRY

- KOVALTRY ne doit être injecté que par voie intraveineuse et doit être administré dans les trois heures suivant la reconstitution (voir ci-dessous).

Vous devez respecter les règles de l'asepsie (soit propreté et absence de microbes) pendant la reconstitution et l'administration. Pour la reconstitution et l'administration, n'utilisez que les dispositifs médicaux (seringue contenant le diluant et dispositif d'administration) qui sont dans la boîte qui contient KOVALTRY. Si l'emballage qui contient un dispositif est ouvert ou endommagé, ne l'utilisez pas. Si vous ne pouvez pas utiliser ces dispositifs, veuillez consulter votre médecin. Si vous avez des questions sur KOVALTRY, communiquez avec Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

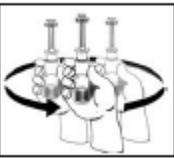
- KOVALTRY **ne doit pas** être mélangé à d'autres solutions pour perfusion. Suivez à la lettre les directives de votre médecin et appuyez-vous sur les instructions ci-dessous.

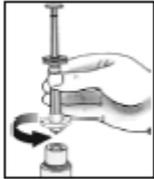
1. Préparation

A. Ouvrez le flacon

La meilleure façon d'ouvrir le flacon est de mouvoir le bouchon d'un côté à l'autre en le tirant pour briser les petites languettes de plastique qui l'unissent au col du flacon.



<p>B. Retirez le capuchon Pour retirer le capuchon inviolable du bout de la seringue, tenez la seringue d'une main et, de l'autre, mouvoir doucement le capuchon d'un côté à l'autre. N'essayez pas de le dévisser.</p>	
<p>C. Joignez la seringue Joignez la seringue préremplie au flacon de poudre en la vissant doucement au flacon dans le sens des aiguilles d'une montre, mais sans trop serrer.</p>	
<p>2. Activez A. Activez (percez le bouchon du flacon) Placez le flacon sur une surface rigide et antidérapante et le tenir fermement d'une main. Avec le pouce et l'index de l'autre main, appuyez fermement sur l'appuie-doigts de la seringue jusqu'à ce qu'il touche au col du flacon de poudre. Il s'agit là de l'étape critique du processus. Si vous ne poussez pas assez fermement sur la seringue, le dispositif ne sera pas totalement activé.</p>	
<p>B. Vissez la tige de piston Prenez la tige de piston par le bout. Évitez de toucher au reste de la tige. Vissez sans tarder la tige de piston (dans le sens des aiguilles d'une montre) dans le bouchon de caoutchouc de la seringue.</p>	
<p>C. Injectez Injectez le diluant dans le flacon en enfonçant lentement la tige de piston. Si vous enfoncez trop vite la tige de piston, de la mousse pourrait se former dans le flacon. Le cas échéant, attendez que la mousse disparaisse avant de continuer.</p>	
<p>D. Mélangez Faites tourner le flacon doucement et lentement. N'AGITEZ PAS LE FLACON. Assurez-vous que la poudre soit entièrement dissoute avant d'utiliser la solution.</p>	
<p>3. Transférez A. Transférez Inversez le flacon et aspirez toute la solution dans la seringue. Inclinez la seringue, puis ramenez-la à la verticale pour vous assurer que toute la solution restante passe dans l'ouverture du bouchon de caoutchouc. Éliminez soigneusement toutes les bulles d'air en enfonçant le piston, tout en vous assurant de retirer toute la solution.</p>	

<p>B. Dévissez Dévissez la seringue du flacon vide dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. NE TIREZ PAS SUR LA SERINGUE SANS LA DÉVISSER DU FLACON.</p>	
<p>C. Perfusez Vissez la seringue au dispositif de perfusion à ailettes dans le sens des aiguilles d'une montre et suivez les directives qui accompagnent KOVALTRY avec BIO-SET.</p>	

Si plus d'un flacon est nécessaire, reconstituez le concentré de chacun des flacons, comme décrit ci-dessus, au moyen de la seringue qui contient le diluant, puis utilisez une plus grosse seringue de plastique pour mélanger les doses et administrez de la façon habituelle.

Avant d'administrer toute préparation parentérale, il faut s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'est pas décolorée.

DOSE HABITUELLE

Traitement des hémorragies

La dose de KOVALTRY que vous devez utiliser et la fréquence des perfusions dépendent de divers facteurs, tels que votre poids, la gravité de l'hémophilie, le site et la gravité des hémorragies, la présence et le titre d'inhibiteurs et le taux de facteur VIII nécessaire.

Votre médecin va calculer la dose de KOVALTRY et la fréquence des perfusions qui produiront dans votre sang l'activité voulue du facteur VIII. Il doit toujours adapter à vos besoins la dose de KOVALTRY à administrer et la fréquence des perfusions. Dans certaines circonstances, une dose supérieure à celle calculée peut-être nécessaire, surtout dans le cas de la perfusion initiale.

Prévention des hémorragies

Si vous utilisez KOVALTRY pour la prévention des hémorragies (prophylaxie), votre médecin calculera la dose pour vous. Chez un adulte ou un adolescent (> 12 ans), cette dose est en général de 20 à 40 UI de KOVALTRY par kilogramme de poids corporel de deux à trois fois par semaine. Toutefois, dans certains cas, surtout chez les jeunes patients, il peut être nécessaire d'administrer KOVALTRY plus souvent ou à de plus fortes doses.

Chez les enfants de 12 ans et moins, la dose recommandée pour la prophylaxie systématique est de 20 à 50 UI de KOVALTRY par kilogramme de poids corporel deux fois par semaine, trois fois par semaine ou tous les deux jours, selon les besoins individuels.

Épreuves de laboratoire

Il est fortement recommandé que votre plasma soit analysé au laboratoire à des intervalles appropriés pour confirmer l'atteinte et le maintien des taux de facteur VIII voulus. Une surveillance étroite du traitement par une analyse de la coagulation est tout particulièrement nécessaire en cas de chirurgie lourde.

Hémorragie non maîtrisée

Si le taux visé de facteur VIII dans votre plasma n'est pas atteint ou si une hémorragie n'est pas maîtrisée après l'administration d'une dose appropriée, il se pourrait que vous ayez développé des inhibiteurs du facteur VIII, ce qu'un médecin expérimenté devra vérifier.

Si vous croyez que l'effet de KOVALTRY est trop marqué ou trop faible, adressez-vous à votre médecin.

Patients porteurs d'inhibiteurs

Si votre médecin vous a dit que vous avez développé des inhibiteurs du facteur VIII, vous pourriez devoir utiliser une plus forte dose de KOVALTRY pour maîtriser les hémorragies. Si cette dose ne permet pas de maîtriser les hémorragies, votre médecin pourrait envisager de vous prescrire un médicament supplémentaire, soit un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe de prothrombine (activée).

Ces médicaments doivent être prescrits par des médecins qui ont l'expérience du traitement de patients atteints d'hémophilie A. Adressez-vous à votre médecin si vous voulez en savoir davantage à ce sujet.

N'augmentez pas la dose de KOVALTRY que vous utilisez pour maîtriser les hémorragies sans d'abord consulter votre médecin.

Vitesse d'administration

KOVALTRY doit être administré par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.

Durée du traitement

Votre médecin vous dira à quelle fréquence KOVALTRY doit être administré.

Règle générale, le traitement de remplacement par KOVALTRY est nécessaire à vie.

Surdosage

On n'a pas signalé de symptômes de surdosage avec le facteur VIII de coagulation recombinant.

Si vous croyez avoir reçu une dose excessive de KOVALTRY, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

- Administrez la dose suivante sur-le-champ, puis continuez d'administrer les doses à intervalles réguliers, selon les directives de votre médecin.
- **Ne doublez pas** la dose pour compenser une dose oubliée.

Ne cessez pas d'utiliser KOVALTRY sans d'abord consulter votre médecin.

Quels sont les effets secondaires possibles de KOVALTRY?

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de KOVALTRY n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre médecin. Veuillez aussi consulter la monographie de produit, Partie I : **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Effets secondaires fréquents : peuvent survenir chez plus de 1 % et moins de 10 % des utilisateurs

- augmentation du volume des ganglions lymphatiques
- palpitations cardiaques
- battements de cœur rapides
- maux d'estomac
- gêne d'estomac
- indigestion
- fièvre
- gêne thoracique
- réactions locales au point d'injection du médicament
- mal de tête
- étourdissements
- difficulté à s'endormir
- éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, eczéma allergique, démangeaisons

Effets secondaires peu fréquents : peuvent survenir chez plus de 0,1 % et moins de 1 % des utilisateurs

- réactions d'hypersensibilité, dont réaction allergique soudaine et grave (choc anaphylactique, p. ex. oppression thoracique/malaise généralisé, étourdissements et nausées et légère baisse de la pression sanguine qui peut provoquer une sensation d'évanouissement imminent quand vous vous levez)
- dysgueusie (goût étrange dans la bouche)
- bouffées congestives (rougeur du visage)
- urticaire (enflure)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Absence d'effet		✓	
Peu fréquent			
Réactions d'hypersensibilité, dont réaction allergique soudaine et grave (choc anaphylactique, p. ex. oppression thoracique/malaise généralisé, urticaire, étourdissements et nausées et légère baisse de la pression sanguine qui peut provoquer une sensation d'évanouissement imminent quand vous vous levez)			✓

Si vous présentez un symptôme troublant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui entrave vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'innocuité de l'utilisation des produits de santé au Canada en signalant à Santé Canada les effets secondaires graves et inattendus. Vous pourriez ainsi contribuer à la reconnaissance de nouveaux effets secondaires ainsi qu'à la modification des renseignements sur l'innocuité des produits.

Il y a trois façons de signaler les effets indésirables :

- en visitant le site Web de **MedEffet** (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- en composant sans frais le 1-866-234-2345
- en remplissant le *Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* et en le retournant :
 - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé » et le *Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* sont sur le site Web de **MedEffet** (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption qui figure sur l'étiquette et sur la boîte.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). **Ne pas** congeler. Laisser le flacon et la seringue préremplie dans leur boîte pour qu'ils ne soient pas exposés à la lumière.

Si le produit est dans sa boîte, il peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une seule période de jusqu'à 12 mois. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, il ne peut être réfrigéré de nouveau.

La solution reconstituée doit être utilisée sur-le-champ (dans les trois heures suivant la reconstitution). Le flacon est à usage unique. Jetez toute solution restante.

Ne pas utiliser KOVALTRY si la solution contient des particules ou est trouble.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements sur KOVALTRY

- Adressez-vous à votre médecin.
- Pour obtenir la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé et qui contient les présents renseignements pour le patient, visitez le [site Web de Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou celui du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou communiquez avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

Le présent dépliant a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

Dernière révision : 25 avril 2017

© 2017, Bayer Inc.

® MC : voir www.bayer.ca/tm-mc