

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

ALPHANATE®

Complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain)

Poudre lyophilisée pour reconstitution et perfusion intraveineuse

250 UI de FVIII/300 UI de FvW (reconstitué avec 5 mL de diluant)
500 UI de FVIII/600 UI de FvW (reconstitué avec 5 mL de diluant)
1000 UI de FVIII/1200 UI de FvW (reconstitué avec 10 mL de diluant)
1500 UI de FVIII/1800 UI de FvW (reconstitué avec 10 mL de diluant)
2000 UI de FVIII/2400 UI de FvW (reconstitué avec 10 mL de diluant)

Code ATC : B02BD06

Facteur de von Willebrand et facteur de coagulation VIII en association

Fabriqué par :
Grifols Biologicals Inc.
5555 Valley Boulevard
Los Angeles, Californie
90032, É.-U.

Importé et distribué par :
Grifols Canada Ltée
5060 Spectrum Way,
bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5

Date d'approbation :
11 mai 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 194071

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS 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
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE.....	20
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	21
Partie III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	22

ALPHANATE®

Complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour reconstitution et injection 250 UI de FVIII/300 UI de FvW 500 UI de FVIII/600 UI de FvW 1000 UI de FVIII/1200 UI de FvW 1500 UI de FVIII/1800 UI de FvW 2000 UI de FVIII/2400 UI de FvW	Albumine humaine <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) est un concentré lyophilisé et purifié stable et stérile du complexe formé par le facteur antihémophilique (FVIII) (humain) et le facteur de von Willebrand (FvW) (humain). Chaque flacon est offert avec une seringue préremplie d'eau stérile pour injection servant à reconstituer le produit avant son administration.

ALPHANATE est fabriqué à partir de pools de plasma humain par cryoprécipitation du FVIII, solubilisation fractionnelle et purification supplémentaire faisant appel à de l'agarose réticulé couplé à l'héparine ayant une affinité pour le domaine de liaison à l'héparine du complexe FvW/FVIII:C.

ALPHANATE contient de l'albumine humaine comme agent stabilisant; il ne contient aucun agent de conservation.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) est indiqué pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP) est ou semble inefficace ou est contre-indiquée. ALPHANATE n'est pas indiqué chez les patients gravement atteints de la

maladie de von Willebrand (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure.

CONTRE-INDICATIONS

ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Ce produit étant préparé à partir de sang ou de plasma humain, il pourrait contenir des agents infectieux.
- Des manifestations thromboemboliques peuvent survenir chez les patients qui reçoivent un traitement de substitution du facteur de coagulation, particulièrement chez les patients à risque de thrombose.

Généralités

Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de produits médicamenteux préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infection dans les dons individuels ou les pools de plasma et l'intégration d'étapes de fabrication offrant la capacité d'inactiver ou d'éliminer efficacement les virus. Malgré tout, lorsque des produits médicamenteux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. D'ailleurs, le risque de transmission de virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes ne peut être écarté lui non plus; il en va théoriquement de même pour les agents responsables de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de sa variante, malgré les étapes qui visent à réduire ce risque.

Les mesures prises sont jugées efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et contre le virus de l'hépatite A (VHA), un virus non enveloppé. Elles peuvent avoir une utilité limitée contre le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les personnes atteintes d'immunodéficience ou présentant une érythrocytose accrue (en cas d'anémie hémolytique par exemple).

Une vaccination adéquate (contre l'hépatite A et l'hépatite B) doit être envisagée dans le cas des patients qui reçoivent régulièrement des préparations de facteur VIII dérivé de plasma humain.

Le médecin doit discuter avec son patient des risques et des bienfaits du produit avant de le lui prescrire ou de le lui administrer.

L'anaphylaxie et de graves réactions d'hypersensibilité sont possibles. Les premiers signes de réaction allergique, susceptible d'évoluer vers l'anaphylaxie, sont notamment l'œdème de Quincke, l'oppression thoracique, l'hypotension, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, la paresthésie, l'agitation, la respiration sifflante et la dyspnée. Il faut cesser l'administration d'ALPHANATE et administrer le traitement d'urgence approprié si des symptômes d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité grave se manifestent.

Appareil cardiovasculaire

Des manifestations thromboemboliques peuvent survenir chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand qui reçoivent un traitement de substitution du FvW/FVIII, particulièrement chez les patients à risque de thrombose. La prudence est de rigueur et la prise de mesures appropriées doit être envisagée chez tous les patients atteints de la maladie de von Willebrand qui reçoivent un traitement de substitution du FvW/FVIII, particulièrement en présence d'autres risques thromboemboliques.

Une administration rapide peut entraîner des réactions vasomotrices.

Fonction hématologique

Une hémolyse intravasculaire peut survenir en cas de perfusion de fortes doses de complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand; en général, les doses en question sont beaucoup plus fortes que celles requises pour traiter la maladie de von Willebrand. Si ce phénomène se produit et entraîne une anémie hémolytique évolutive, il faut cesser l'administration d'ALPHANATE et envisager un traitement de remplacement.

Système immunitaire

Les patients qui reçoivent le complexe FvW/FVIII (humain) peuvent produire des anticorps neutralisants (inhibiteurs) anti-FvW ou anti-FVIII. La formation d'anticorps neutralisant l'activité procoagulante (inhibiteurs) a été détectée chez des patients recevant des préparations contenant le FVIII (références 4 et 5). Aucune étude n'a abordé spécifiquement la formation d'inhibiteurs pendant le traitement par ALPHANATE. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter la formation d'inhibiteurs du FvW ou du FVIII au moyen d'observations cliniques et d'épreuves de laboratoire appropriées. Si, après le traitement par ALPHANATE, les taux prévus d'activité plasmatique du FvW ou du FVIII ne sont pas atteints, ou si le saignement n'est pas maîtrisé par une dose appropriée, une analyse doit être effectuée pour mesurer la concentration des inhibiteurs du FvW ou du FVIII.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude n'a abordé les effets d'ALPHANATE sur la reproduction animale. Par ailleurs, on ignore si ALPHANATE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut agir sur la capacité de reproduction. ALPHANATE ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Femmes qui allaitent : Il n'y a pas de données issues d'études menées chez des humains ou des animaux. Le produit ne doit être administré qu'en cas d'absolue nécessité.

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité hémostatique d'ALPHANATE a été évaluée chez 18 enfants (âgés de 7 à 18 ans) atteints de la maladie de von Willebrand dans le cadre de l'étude clinique de référence. Sept autres enfants (âgés de 3 à 17 ans) ont également été inclus dans une étude rétrospective visant à évaluer l'efficacité d'ALPHANATE dans la prévention périopératoire des saignements excessifs.

Personnes âgées (> 65 ans) : Même si certains patients qui ont participé aux études sur ALPHANATE étaient âgés de plus de 65 ans, aucune analyse formelle visant ce sous-groupe n'a été effectuée; par conséquent, aucune conclusion ne peut être formulée en ce qui concerne l'innocuité et la tolérabilité du traitement chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Généralement, 1 UI/kg de FvW:CoR fait augmenter le taux de FvW:CoR circulant de 2 %. Des taux de FvW:CoR supérieurs à 0,6 UI/mL (60 %) et des taux de FVIII:C supérieurs à 0,4 UI/mL (40 %) devraient être obtenus. Afin de s'assurer que ces niveaux sont obtenus, le dosage régulier du FvW:CoR et du FVIII est recommandé.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des réactions allergiques (se traduisant notamment par un œdème de Quincke, l'oppression thoracique, l'hypotension, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, la paresthésie, l'agitation, la respiration sifflante et la dyspnée) ont été observées après l'administration d'ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]). Ces réactions peuvent parfois évoluer vers l'anaphylaxie.

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

Les données sur l'innocuité sont issues d'une seule grande étude clinique prospective portant sur le traitement de la maladie de von Willebrand par ALPHANATE regroupant 81 patients chez qui le médicament a été administré pour traiter des épisodes de saignement ou pour prévenir les saignements avant une intervention chirurgicale. Une évaluation rétrospective des dossiers médicaux de 39 patients atteints de la maladie de von Willebrand a également été réalisée. Une étude post-commercialisation, portant sur une autre indication, a permis d'évaluer l'innocuité à long terme chez 23 patients. Pour le traitement à doses répétées, le nombre moyen de perfusions

était de $53,0 \pm 45,5$ (médiane : 42, plage : 2-160) effectuées durant un nombre moyen de $10,2 \pm 4,1$ mois (médiane : 10, plage : 2-17). Les résultats de ces études portent sur un total de 2116 perfusions.

Tableau 1. Effets indésirables observés durant l'étude clinique prospective sur ALPHANATE

Terme privilégié	Nombre et pourcentage totaux de sujets ayant présenté un effet indésirable (n = 81) n (%)
Organisme entier (total)	12 (14,8)
Étourdissements	3 (3,7)
Prurit	3 (3,7)
Urticaire	3 (3,7)
Frissons	2 (2,5)
Céphalée	2 (2,5)
Nausées	2 (2,5)
Éruption cutanée	2 (2,5)
Vasodilatation	2 (2,5)

Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques

Des évaluations hématologiques et biochimiques standard ont été effectuées dans le cadre de toutes les études cliniques décrites plus haut. Aucune anomalie réputée liée au traitement par ALPHANATE n'a été relevée au regard de l'ensemble des paramètres de laboratoire pendant ces études.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

ALPHANATE et les produits similaires antérieurs du même fabricant sont utilisés depuis plus de 40 ans. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment après la commercialisation du produit sont notamment les réactions allergiques ou d'hypersensibilité, les nausées, la fièvre, l'arthralgie, la fatigue et la douleur au point de perfusion. Les effets indésirables signalés après la commercialisation correspondent à ceux qui ont été observés durant l'étude clinique prospective.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction des préparations contenant le facteur de coagulation humain VIII ou le facteur de von Willebrand humain avec d'autres produits pharmaceutiques n'est connue.

Interactions médicament-aliment

Les interactions des préparations contenant le facteur de coagulation humain VIII ou le facteur de von Willebrand humain avec les aliments n'ont pas été évaluées, mais aucune n'est connue ni soupçonnée.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions des préparations contenant le facteur de coagulation humain VIII ou le facteur de von Willebrand humain avec les plantes médicinales n'ont pas été évaluées, mais aucune n'est connue ni soupçonnée.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune anomalie n'a été relevée au regard de l'ensemble des paramètres de laboratoire pendant les études sur ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]).

Effets du médicament sur le mode de vie

ALPHANATE n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour injection intraveineuse après reconstitution seulement.

- Le traitement par ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) doit être amorcé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de troubles hémostatiques.
- Généralement, 1 UI/kg de FvW:CoR fait augmenter le taux de FvW:CoR circulant de 2 %. Des taux de FvW:CoR supérieurs à 0,6 UI/mL (60 %) et des taux de FVIII:C supérieurs à 0,4 UI/mL (40 %) devraient être obtenus.
- Chaque flacon d'ALPHANATE contient le cofacteur de la ristocétine du facteur de von Willebrand (FvW:CoR), dont la teneur est exprimée en unités internationales (UI) sur l'étiquette (UI de FvW:CoR/flacon) pour le traitement de la maladie de von Willebrand. En outre, ALPHANATE contient le facteur antihémophilique, dont la teneur (activité du FVIII:C) est exprimée en UI de FVIII/flacon sur l'étiquette.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Prévention et traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand

La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en FvW, de l'emplacement et de l'étendue du saignement ainsi que de l'état du patient. Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante en cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'épisodes de saignement menaçant le pronostic vital. Les recommandations posologiques s'appliquent autant aux adultes qu'aux enfants.

Tableau 2. Lignes directrices visant les schémas posologiques applicables chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand traités par ALPHANATE

Indication	Dose de FvW:CoR	Valeurs cibles	Innocuité/surveillance
Épisode de saignement – dose initiale	40-60 UI/kg	80-120 mg/dL	Les taux d'activité minimum et maximum du FVIII:C et du FvW:CoR doivent être objectivés au moins 1 fois par jour; ni l'un ni l'autre ne doit dépasser 150 UI/dL.
Épisode de saignement – doses suivantes*	40-60 UI/kg	80-120 mg/dL	
Prophylaxie chirurgicale (1 heure avant une intervention)	60-75 UI/kg	120-150 mg/dL	
Traitement postopératoire*	40-60 UI/kg	80-120 mg/dL	

* Des doses supplémentaires doivent être administrées de nouveau, compte tenu du jugement clinique du médecin, à intervalles de 12 à 24 heures en vue de maintenir l'hémostase jusqu'à ce que la guérison survienne. La dose et la durée du traitement dépendent de l'état du patient, du type et de la gravité du saignement ainsi que des taux de FvW:CoR et de FVIII:C. Chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale, la posologie peut être réduite après le 3^e jour de la période postopératoire.

Les lignes directrices thérapeutiques présentées plus haut s'appliquent généralement à tous les types de la maladie de von Willebrand, bien qu'une dose initiale de FvW allant jusqu'à 80 UI/kg puisse être nécessaire, en particulier dans le cas des patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 3, chez qui le maintien de taux adéquats peut nécessiter des doses plus élevées que chez les patients présentant un autre type de la maladie.

Chez les patients recevant une préparation contenant à la fois le facteur de von Willebrand et le FVIII, la poursuite du traitement peut provoquer une augmentation excessive du taux de FVIII:C. Cette possibilité doit être prise en compte par le médecin traitant. Après 24 à 48 heures de traitement, il faut envisager de réduire la dose ou d'augmenter l'intervalle posologique ou encore de recourir à une préparation à faible teneur en FVIII contenant également le FvW.

Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, il doit prendre celle-ci dès que possible, puis poursuivre le traitement comme avant. Si une dose a été sautée, la dose suivante ne doit habituellement pas être doublée.

Administration

Pour administration intraveineuse après reconstitution seulement.

- Utiliser une technique aseptique durant la reconstitution et l'administration du produit.
- Examiner les préparations parentérales à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration avant leur administration. La solution ALPHANATE reconstituée doit être

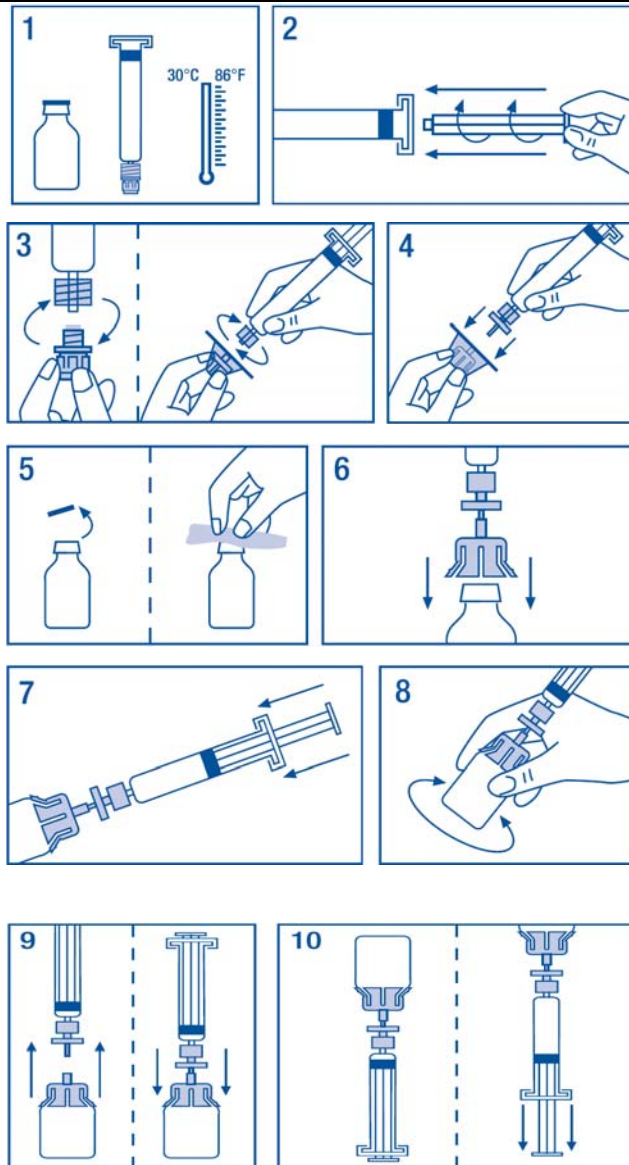
claire ou légèrement opalescente. Il ne faut pas utiliser les solutions qui sont troubles ou qui contiennent des particules.

- Ne pas réfrigérer la solution reconstituée. La solution ALPHANATE reconstituée doit être conservée à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant son administration; elle doit être administrée par voie intraveineuse dans les 3 heures suivant sa reconstitution.
- Utiliser une aiguille de perfusion appropriée pour administrer la solution.
- Ne pas administrer ALPHANATE à une vitesse de perfusion supérieure à 10 mL/minute. L'administration rapide de concentrés de FVIII peut entraîner des réactions vasomotrices.

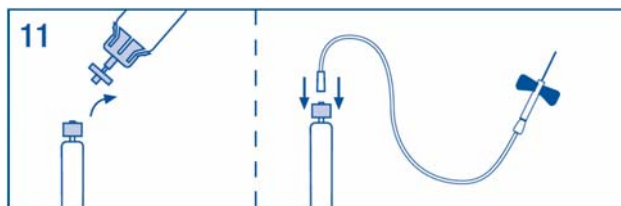
Reconstitution

Pour préparer la solution

1. Réchauffer le flacon et la seringue à une température ne dépassant pas 30 °C.
2. Fixer le piston à la seringue contenant le solvant.
3. Retirer le filtre de son emballage. Retirer le capuchon du bout de la seringue et fixer la seringue sur le filtre.
4. Retirer l'adaptateur du flacon de son emballage et le fixer à la seringue et au filtre.
5. Retirer le capuchon du flacon et essuyer le bouchon avec un agent nettoyant (de l'alcool par exemple).
6. Percer le bouchon du flacon avec l'aiguille de l'adaptateur.
7. Injecter dans le flacon tout le solvant contenu dans la seringue.
8. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que tout le produit soit dissous. Ne pas utiliser le produit s'il n'est pas bien dissous ou si des particules sont visibles.
9. Séparer brièvement la seringue et le filtre du flacon et de l'adaptateur pour casser le vide.
10. Retourner le flacon et aspirer la solution dans la seringue.



11. Préparer le point d'injection, séparer la seringue du flacon, puis injecter la solution à l'aide d'une aiguille de perfusion appropriée (voir la note importante figurant ci-dessous).



IMPORTANT :

Au moment d'utiliser la seringue avec le système de perfusion ou des rallonges de tubulures, veuillez vérifier la compatibilité du matériel. Des adaptateurs doivent être utilisés au besoin pour assurer l'administration adéquate du produit.

Le produit dissous dans l'eau pour injection fournie doit être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution.

Toute portion de solution restante et tous les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

Tableau 3. Doses d'ALPHANATE après reconstitution

Dose	Volume de diluant* à ajouter dans le flacon*	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL (FvW:CoR)
250 UI de FVIII/300 UI de FvW	5 mL	5 mL	60 UI/mL
500 UI de FVIII/600 UI de FvW	5 mL	5 mL	120 UI/mL
1000 UI de FVIII/1200 UI de FvW	10 mL	10 mL	120 UI/mL
1500 UI de FVIII/1800 UI de FvW	10 mL	10 mL	180 UI/mL
2000 UI de FVIII/2400 UI de FvW	10 mL	10 mL	240 UI/mL

* Le diluant est une eau stérile pour injection, Ph. Eur. (fournie dans une seringue préremplie).

SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage de FvW humain n'a été signalé.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le FvW est une grosse glycoprotéine multimérique synthétisée dans les cellules endothéliales et dans les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma et dans les plaquettes. Le FvW remplit 3 fonctions essentielles dans l'hémostase primaire et dans la voie intrinsèque de la coagulation

sanguine, à savoir : 1) la médiation de l'adhérence des plaquettes aux régions touchées par des lésions vasculaires, 2) le transport du FVIII aux endroits où ce facteur participe au processus de la coagulation et 3) la stabilisation du FVIII et la protection de celui-ci contre la protéolyse in vivo. Les patients atteints de la maladie de von Willebrand présentent un déficit quantitatif ou qualitatif en FvW. Une baisse du taux de FvW dans la circulation sanguine entraîne une faible activité du FVIII et des anomalies de la fonction plaquettaire; les plaquettes ne peuvent alors plus adhérer aux tissus sous-endothéliaux, ce qui peut donner lieu à un saignement excessif.

Dans le plasma humain, le FvW circulant fait partie d'un complexe protéique où une molécule dotée d'une activité coagulante (FVIII) se trouve liée de façon non covalente aux multimères de la protéine porteuse (FvW). Le FVIII ne constitue qu'environ 1 à 2 % du complexe FVIII/FvW naturel. Le FVIII activé (FVIIIa) agit comme cofacteur du facteur IX activé (FIXa), accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé (FXa). Le FXa transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène en fibrine, et un caillot peut alors être formé.

L'administration de produits contenant le FvW rétablit l'adhérence des plaquettes aux régions touchées par les lésions vasculaires au niveau du sous-endothélium ainsi que l'agrégation plaquettaire, ce qui assure l'hémostase primaire. Cet effet est immédiat, tandis que la correction du déficit en FVIII associé induite par le FvW survient plus tard et de façon progressive. Administré par voie intraveineuse, le FvW se lie au facteur FVIII endogène normalement produit par le patient; en stabilisant ce facteur, il empêche sa dégradation rapide.

Pharmacodynamie

La maladie de von Willebrand est une maladie hémorragique congénitale à transmission autosomique caractérisée par un déficit quantitatif ou qualitatif en FvW résultant de mutations faux-sens et non-sens du gène codant pour le FvW. Chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, le déficit quantitatif ou qualitatif en FvW se traduit par une perturbation de la phase primaire de l'hémostase et de la voie intrinsèque de la coagulation sanguine. Le traitement de la maladie de von Willebrand, entrepris en cas de saignement spontané ou avant une intervention effractive, vise principalement à corriger les 2 anomalies de l'hémostase attribuables au déficit quantitatif ou qualitatif en FvW perturbant l'activité coagulante du FVIII (FVIII:C).

Le FvW circule dans le sang sous forme de multimères dont la masse varie de 500 à 20 000 kDa. ALPHANATE est une préparation du complexe FVIII/FvW. Elle renferme des multimères dont les diverses masses moléculaires sont comparables à celles des multimères présents dans le plasma humain. Après la perfusion d'ALPHANATE, une augmentation de la masse moléculaire des multimères du FvW a été observée et a persisté pendant au moins 24 heures. La diminution du temps de saignement était passagère puisqu'elle a persisté moins de 6 heures après le traitement, et elle n'était pas corrélée avec la présence de multimères du FvW de masse moléculaire intermédiaire ou élevée.

Pharmacocinétique

Des sujets ont reçu une dose unique d'ALPHANATE, soit 60 UI de FvW:CoR/kg (75 UI de FvW:CoR/kg chez les sujets de moins de 18 ans), administrée par voie intraveineuse. Les résultats obtenus au regard des paramètres pharmacocinétiques chez les 18 sujets pendant le

traitement par ALPHANATE sont présentés dans le tableau 4.

Le temps de saignement moyen avant la perfusion s'établissait à $29,2 \pm 3,89$ minutes (plage : 13,5-30 minutes); la médiane était de 30 minutes. Une heure après la perfusion, le temps de saignement a diminué, passant à $10,4 \pm 3,11$ minutes (plage : 6,0-16,0 minutes); la médiane était de 10,38 minutes.

Tableau 4. Résumé des résultats obtenus au regard des paramètres pharmacocinétiques dans le cadre du traitement de la maladie de von Willebrand par ALPHANATE (N = 18)

	Taux plasmatique de FvW:CoR (% moyen normal) ¹	Taux plasmatique de FVIII:C (% moyen normal) ¹	t _½ (h) du FvW:CoR	t _½ (h) du FVIII:C	Récupération in vivo du FvW:CoR	Récupération in vivo du FVIII:C
Dose unique moyenne	206,0 ± 98,73	215,4 ± 86,25	7,5 ± 3,2	21,5 ± 7,2	3,1 ± 1,5 %/(UI/kg)	2,2 ± 0,6 %/(UI/kg)
Plage	87,0-440,0	110,0-421,0	5,9-9,1	17,9-25,1	1,3-5,7 %/(UI/kg)	1,3-3,3 %/(UI/kg)

1. Évaluation faite 15 minutes après la perfusion.

CONSERVATION ET STABILITÉ

ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) et le solvant pour sa reconstitution avec lequel il est emballé doivent être conservés à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler, car cela pourrait endommager le contenant de diluant et compromettre la stérilité du produit.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) est une poudre lyophilisée de couleur blanche à légèrement jaunâtre contenant nominale 300, 600, 1200, 1800 ou 2400 UI de FvW par flacon et 250, 500, 1000, 1500 ou 2000 UI correspondantes de facteur antihémophilique (FVIII) par flacon.

Les flacons sont faits de verre de type I (USP) et fermés avec un bouchon en butylcaoutchouc de couleur grise, une capsule en aluminium et un capuchon en plastique amovible.

Chaque flacon d'ALPHANATE est fourni avec une seringue en verre de type I contenant 5 ou 10 mL d'eau stérile pour injection, Ph. Eur., pour la reconstitution de la forme posologique.

Tableau 5. Formes posologiques offertes

Format du flacon (UI/flacon) (FVIII:C/FvW:CoR)	Volume d'eau stérile pour injection fourni	Volume approximatif après reconstitution	Concentration (UI/mL) (FvW:CoR)
250 UI/300 UI	5 mL	5 mL	60 UI/mL
500 UI/600 UI	5 mL	5 mL	120 UI/mL
1000 UI/1200 UI	10 mL	10 mL	120 UI/mL
1500 UI/1800 UI	10 mL	10 mL	180 UI/mL
2000 UI/2400 UI	10 mL	10 mL	240 UI/mL

Les autres accessoires fournis avec ALPHANATE pour la reconstitution et l'administration du produit (par exemple, l'adaptateur du flacon) sont des dispositifs médicaux licenciés au Canada ou approuvés par Santé Canada en vue de leur distribution avec ALPHANATE.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain)

Formule et masse moléculaires : Complexe multimérique FVIII/FvW de 500 à 20 000 kDa

Propriétés physicochimiques : Facteur de coagulation sanguine; code ATC : B02BD06

Caractéristiques du produit

L'ingrédient actif d'ALPHANATE est un complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand dérivé du plasma humain. Le facteur antihémophilique (FVIII) est une glycoprotéine hétérologue jouant un rôle essentiel dans la voie intrinsèque de la coagulation sanguine, qui entraîne la formation de thrombine et d'un caillot de fibrine. Le FvW et le facteur VIII purifiés forment un complexe FVIII/FvW. Le FvW est une grosse glycoprotéine multimérique adhérente qui favorise l'agrégation et l'adhésion plaquettaires sur l'endothélium vasculaire lésé; il sert aussi de protéine porteuse stabilisatrice du facteur VIII.

ALPHANATE est préparé à partir du plasma source par un procédé de purification faisant appel à la précipitation au polyéthylène glycol (PEG), suivie d'une chromatographie d'affinité et d'une précipitation au chlorure de sodium et à la glycine. Ces étapes sont conçues pour procurer un concentré de complexe FVIII/FvW présentant un haut degré de pureté. ALPHANATE est une poudre lyophilisée stérile pour injection qui ne contient pas d'agent de conservation. Il ne contient pas non plus des quantités significatives de protéines étrangères telles que le fibrinogène et la fibronectine. La préparation finale contient de l'albumine (humaine) et de l'arginine comme agents stabilisants, et de l'histidine comme agent solubilisant.

Études sur la capacité d'inactivation virale

Les résultats des études de validation effectuées pour déterminer la capacité d'élimination des virus associée à plusieurs étapes du procédé de fabrication d'ALPHANATE sont résumés ci-dessous dans le tableau 6. Des études in vitro ont été menées pour évaluer dans quelle mesure l'étape de traitement par solvant-détergent (phosphate de tri-n-butyle à 0,3 % et Polysorbate 80 à 1,0 %) du procédé de fabrication d'ALPHANATE permet d'inactiver les virus enveloppés, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et les virus marqueurs comme le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV, un modèle pour le virus de l'hépatite C chez l'humain) et le virus de la pseudorange (VPR, un modèle pour les virus de l'hépatite B et de l'herpès chez l'humain). Des études d'inactivation in vitro ont aussi été menées pour évaluer dans quelle mesure l'étape de traitement à la chaleur sèche (80 °C, 72 heures) du procédé de fabrication d'ALPHANATE permet d'inactiver les virus enveloppés et non enveloppés, comme le virus de l'hépatite A (VHA), le parvovirus porcine (PVP, un modèle pour le parvovirus B19 chez

l'humain), le VPR, le VIH-1 et le BVDV. La précipitation au PEG à 3,5 % au cours du procédé de fabrication d'ALPHANATE a également été l'objet d'évaluations visant à déterminer dans quelle mesure elle permet d'éliminer le VHA et le PVP, comme l'indique le tableau 6.

Tableau 6. Estimation de la capacité d'élimination virale globale (facteurs de réduction log₁₀) dans la fabrication d'ALPHANATE

Étapes du procédé de fabrication	Facteur de réduction log ₁₀				
	VIH-1	VPR	BVDV	VHA	PVP
Précipitation au PEG à 3,5 %	n. r.	n. r.	n. r.	1,21	1,63
Traitement par solvant-détergent	≥ 5,41	≥ 6,04	≥ 4,69*	s. o.	s. o.
Lyophilisation + traitement à la chaleur sèche	≥ 4,43	2,66	≥ 4,41	≥ 7,9	3,02
Facteur de réduction log₁₀ total	≥ 9,84	≥ 8,70	≥ 9,10	≥ 9,11	4,65

≥ : Aucune infectivité résiduelle détectée; n. r. : non réalisée; s. o. : sans objet, car le virus est résistant à ce traitement.

* Autres études : L'étape de traitement par solvant-détergent a aussi été validée dans le cas du virus du Nil occidental; la capacité d'inactivation mesurée a été ≥ 6,9 log₁₀/mL.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPR : virus de la pseudorange (modèle pour les virus de l'hépatite B et de l'herpès)

BVDV : virus de la diarrhée virale bovine (modèle pour le virus de l'hépatite C)

VHA : virus de l'hépatite A

PVP : parvovirus porcine (modèle pour le parvovirus B19)

En outre, le procédé de fabrication a été l'objet d'évaluations visant à déterminer dans quelle mesure il permet de neutraliser l'infectivité d'un agent de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) inoculé à titre expérimental et considéré comme un modèle pour les agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de sa variante (vMCJ). Il a été démontré que plusieurs des étapes du procédé de fabrication d'ALPHANATE réduisent l'infectivité d'un agent modèle pour les agents de l'EST inoculé à titre expérimental. Les étapes de réduction dans le cas des agents de l'EST sont les suivantes : précipitation au PEG à 3,5 % (3,23 log₁₀), chromatographie d'affinité (3,50 log₁₀) et précipitation saline (1,36 log₁₀). Ces études permettent d'affirmer avec une assurance raisonnable qu'une faible infectivité des agents de la MCJ ou de la vMCJ serait éliminée, advenant qu'elle soit présente dans la matière première.

ÉTUDES CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et méthodes des études

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des études cliniques sur la maladie de von Willebrand

Étude	Méthodes	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n =)	Type de maladie de von Willebrand (n =)	Âge moyen (plage)	Sexe
ATC 93-01, partie 1a	Étude de pharmacocinétique multicentrique ouverte menée chez des sujets atteints de la maladie de von Willebrand – dose unique et doses répétées	40 UI/kg de FvW:CoR (50 UI/kg chez les sujets de moins de 18 ans); par voie intraveineuse; dose unique	53 sujets	Type 1 = 9 Type 2A = 19 Type 2B = 1 Type 3 = 22	33,9 ans (7-75 ans)	31 hommes/ 50 femmes
ATC 93-01, partie 1 (addenda)	Étude de pharmacocinétique multicentrique ouverte menée chez des sujets atteints de la maladie de von Willebrand – comparaison croisée	60 UI/kg de FvW:CoR (75 UI/kg chez les sujets de moins de 18 ans); par voie intraveineuse; dose unique de 2 produits	18 sujets	Type 1 = 3 Type 2A = 3 Type 3 = 12		
ATC 93-01, partie 2a	Étude prospective multicentrique ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement chez des sujets atteints de la maladie de von Willebrand subissant des épisodes de saignement	Dose moyenne de 40,7 ± 13,6 UI/kg de FvW:CoR administrée par perfusion intraveineuse; moyenne de 1,6 ± 1,2 perfusion par épisode de saignement	14 sujets (ayant subi 87 épisodes de saignement)	Type 1 = 3 Type 2A = 7 Type 3 = 4		
ATC 93-01, partie 2b	Étude prospective multicentrique ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement prophylactique instauré avant une intervention chirurgicale non urgente chez des sujets atteints de la maladie de von Willebrand	Dose médiane de 60 UI/kg de FvW:CoR (plage : 20-76) pour la 1 ^{re} perfusion intraveineuse Dose médiane de 40 UI/kg de FvW:CoR (plage : 10-75) pour la 2 ^e perfusion intraveineuse	39 sujets (ayant subi 71 interventions : 3 majeures, 58 mineures, 10 ni majeures ni mineures)	Type 1 = 6 Type 2A = 17 Type 2B = 2 Type 3 = 14		

IG-405	Étude rétrospective multicentrique visant des sujets atteints de la maladie de von Willebrand ayant suivi un traitement périopératoire visant à prévenir les saignements	Dose moyenne de 47,4 UI/kg de FvW:CoR par perfusion intra-veineuse; moyenne de 5,90 ± 6,23 perfusions par intervention	39 sujets (ayant subi 61 interventions)	Type 1 = 18 Type 2 = 12 Type 3 = 9	39,2 ans (3-72 ans)	18 hommes/ 21 femmes
--------	--	--	---	--	---------------------	-------------------------

Une étude multicentrique ouverte à plusieurs volets (ATC 93-01) a été menée auprès de 81 sujets atteints de la maladie de von Willebrand (15 cas de type 1, 29 de type 2A, 5 de type 2B, 32 de type 3) chez qui le DDAVP était inefficace ou contre-indiqué. L'étude a notamment permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité chez 14 sujets atteints de la maladie de von Willebrand ayant reçu ALPHANATE (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain]) pour traiter 87 épisodes de saignement bénin ne menaçant pas le pronostic vital, ainsi que chez 39 sujets atteints de la maladie de von Willebrand ayant subi 71 interventions chirurgicales et reçu ALPHANATE à titre prophylactique. La pharmacocinétique d'ALPHANATE a aussi été étudiée. Pendant l'étude, les intervalles posologiques associés au traitement des saignements et à la prophylaxie chirurgicale étaient de $23,8 \pm 14,8$ heures et de $32,3 \pm 56,4$ heures, respectivement.

L'étude rétrospective multicentrique IG-405 portait sur des sujets atteints de la maladie de von Willebrand ayant reçu ALPHANATE à titre de prophylaxie périopératoire contre les saignements excessifs à l'occasion de 61 interventions chirurgicales ou effractives. L'étude a notamment permis d'aborder 63 interventions pratiquées chez 41 sujets; de ce nombre, 61 interventions pratiquées chez 39 sujets ont été l'objet d'une analyse.

Résultats de l'étude

Tableau 8. Résultats de l'étude ATC 93-01 (partie 2a) : traitement des épisodes de saignement bénin chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand

Paramètre d'évaluation principal	Cible spécifiée dans le protocole	Nombre moyen de perfusions nécessaires par épisode de saignement (par type de maladie de von Willebrand)	Résultats
Maîtrise de l'hémorragie	Hémostase réalisée chez au moins 75 % des sujets sans recours à un autre traitement	Type 1 : 1,3 (± 0,5) n = 4 épisodes	Maîtrise des saignements obtenue chez tous les sujets (87 épisodes de saignement) sans recours à un autre concentré de complexe FVIII/FvW ou à un cryoprécipité pour
		Type 2 : 1,3 (± 0,9) n = 67 épisodes	

		Type 3 : 2,8 (± 1,8) n = 16 épisodes	réaliser l'hémostase
--	--	--	----------------------

Tableau 9. Résultats de l'étude ATC 93-01 (partie 2b) : prophylaxie avant une intervention chirurgicale non urgente chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand

Paramètres d'évaluation principaux	Objectif spécifié dans le protocole	Nombre de perfusions	Résultats
Hémostase adéquate durant la cicatrisation; perte de sang prévue par rapport à la perte de sang réelle	Perte de sang ne devant pas représenter, chez au moins 75 % des sujets, plus de 1,5 fois la perte de sang prévue; maîtrise postopératoire des saignements sans autre traitement	1 ou 2 perfusions effectuées lors de 31 interventions sur 71 (43,7 %) Moyenne = 4,2 ± 3,55 perfusions (plage : 1-18)	Perte de sang moyenne de 141,8 mL, significativement inférieure à la perte prévue de 173,5 mL ($p < 0,0001$, test de rang de Wilcoxon). Perte de sang n'excédant pas de plus de 50 mL la perte de sang prévue chez tous les sujets, sauf 3. Moins de 30 minutes après la perfusion, le temps de saignement était totalement corrigé, partiellement corrigé et non corrigé à l'occasion de 25 (39,7 %), 25 (39,7 %) et 12 (19 %) interventions évaluables sur 63, respectivement (aucune évaluation n'a été faite dans 1 cas).

Tableau 10. Résultats de l'étude IG-405 : évaluation rétrospective de la prophylaxie périopératoire des saignements chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand

Paramètre d'évaluation principal	Nombre moyen de perfusions (dose totale – FvW:CoR) par type de maladie de von Willebrand	Résultats
Résultat du traitement évalué par le chercheur sur une échelle à 4 points (excellent; bon; médiocre; nul)	Type 1 (n = 22 interventions) 7,14 (± 7,78) perfusions 18 541,5 (± 18 879,9) UI*	Global (N = 61 interventions) : 51 (83,6 %) jugés excellents 7 (11,5 %) jugés bons 1 (1,6 %) jugé médiocre 2 (3,3 %) jugés nuls Proportion d'interventions jugées efficaces par rapport à celles jugées inefficaces (95,1 % vs 4,9 %; $p < 0,0001^{**}$)
	Type 2 (n = 23 interventions) 5,09 (± 4,13) perfusions 19 755,5 (± 17 912,9) UI*	
	Type 3 (n = 16 interventions) 5,38 (± 6,46) perfusions 18 080,4 (± 23 516,7) UI*	

	Total (n = 61 interventions) 5,90 (± 6,23) perfusions 18 878,3 (± 19 523,7) UI*	Évaluations par un examinateur indépendant (2 ^e paramètre d'évaluation) Proportion d'interventions jugées efficaces par rapport à celles jugées inefficaces (91,8 % vs 8,2 %; $p < 0,0001^{**}$)
--	---	--

* La dose relative de FvW:CoR par perfusion pour l'ensemble des interventions était de 47,4 UI/kg.

** Test binomial; $H_0 : < 70$ % efficaces.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les données recueillies chez 39 sujets au cours de la partie 1a de l'étude ATC 93-01 (voir le tableau 7) ont été jugées évaluables. Le tableau 11 présente les résultats touchant le temps de saignement et les taux plasmatiques de FvW:CoR et de FVIII:C 1 heure après la perfusion d'une dose unique d'ALPHANATE (40 UI/kg de FvW:CoR ou 50 UI/kg de FvW:CoR chez les enfants).

Tableau 11. Évaluation de la réponse 1 heure après la perfusion

Variable/statistiques	Perfusions (N = 39)
Augmentation du taux de CoR ≥ 50 % de la normale	
Oui	38 (97,4 %)
Non	1 (2,6 %)
Sans objet/manquant	0 (0 %)
Augmentation du taux de FVIII:C ≥ 50 % de la normale	
Oui	39 (100 %)
Non	0 (0 %)
Sans objet/manquant	0 (0 %)
Correction complète ou partielle du temps de saignement	
Oui	26 (66,7 %)
Correction complète	9 (34,6 %)
Correction partielle	17 (65,4 %)
Non	12 (30,8 %)
Sans objet/manquant	1 (2,6 %)

La demi-vie moyenne du FVIII:C (39,7 heures) était considérablement plus longue que celle du FvW:CoR (15,0 heures).

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Aucune étude préclinique sur la toxicité d'ALPHANATE n'a été réalisée.

RÉFÉRENCES

1. Kurth M *et al.* The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb Haemost* 2011;9:2229-34.
2. Greninger DA *et al.* The use of factor VIII/von Willebrand factor concentrate for immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-titre inhibitors: association of clinical outcome with inhibitor epitope profile. *Haemophilia* 2008;14:295-302.
3. Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: the PRO.WILL Study. *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 5):15-24.
4. Mannucci PM *et al.* Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 5):65-68.
5. Mannucci, PM *et al.* Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* (2002), 99(2):450-456.
6. Peyvandi F *et al.* Source of Factor VIII Replacement (PLASMATIC OR RECOMBINANT) and Incidence of Inhibitory Alloantibodies in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia a: The Multicenter Randomized Sippet Study. 57^e séance plénière de l'American Society of Hematology (ASH) tenue en 2015 à Orlando, en Floride.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

ALPHANATE®

(complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand [humain])

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ALPHANATE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur ALPHANATE sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ALPHANATE?

ALPHANATE est utilisé pour prévenir et traiter des épisodes de saignement léger ou ne constituant pas un danger mortel et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque certains autres médicaments ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être administrés. ALPHANATE n'est pas utilisé chez les patients gravement atteints de la maladie de von Willebrand (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure.

Comment ALPHANATE agit-il?

ALPHANATE est un concentré du complexe du facteur de von Willebrand (FvW) et du facteur de coagulation VIII (FVIII) humains actifs présentant un haut degré de pureté. Les patients atteints de la maladie de von Willebrand présentent un déficit ou une anomalie du FvW. Ce déficit en FvW se traduit par une diminution de l'activité du FVIII et des anomalies de la fonction plaquettaire. Les plaquettes sont des constituants de votre sang qui participent au processus de la coagulation. Quand les plaquettes ne remplissent pas bien leurs fonctions, le sang ne coagule pas de façon appropriée, ce qui peut entraîner un saignement excessif.

L'administration d'ALPHANATE permet de rétablir le taux plasmatique de FvW normal, de sorte que le sang puisse coaguler.

Quels sont les ingrédients d'ALPHANATE?

Ingrédients médicinaux : complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain)

Ingrédients non médicinaux : albumine (humaine), arginine et histidine

Sous quelles formes se présente ALPHANATE?

- Flacon de poudre sèche contenant 250 UI de FVIII et 300 UI de FvW (fourni avec une seringue contenant 5 mL d'eau stérile pour injection servant à préparer la solution)
- Flacon de poudre sèche contenant 500 UI de FVIII et 600 UI de FvW (fourni avec une seringue contenant 5 mL d'eau stérile pour injection servant à préparer la solution)
- Flacon de poudre sèche contenant 1000 UI de FVIII et 1200 UI de FvW (fourni avec une seringue contenant 10 mL d'eau stérile pour injection servant à préparer la solution)
- Flacon de poudre sèche contenant 1500 UI de FVIII et 1800 UI de FvW (fourni avec une seringue contenant 10 mL d'eau stérile pour injection servant à préparer la solution)
- Flacon de poudre sèche contenant 2000 UI de FVIII et 2400 UI de FvW (fourni avec une seringue contenant 10 mL d'eau stérile pour injection servant à préparer la solution)

ALPHANATE ne doit pas être utilisé si :

- Vous avez déjà subi une réaction allergique lors de la prise d'ALPHANATE ou si vous vous savez allergique à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition d'ALPHANATE, de son emballage ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALPHANATE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toutes vos maladies et tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral ou d'autres affections impliquant la formation de caillots sanguins;
- vous avez des antécédents d'hémolyse (destruction des globules rouges);
- vous avez déjà présenté des inhibiteurs d'ALPHANATE ou d'un produit similaire (les inhibiteurs sont des anticorps que le système immunitaire produit en réaction à la présence du médicament, ce qui fait en sorte que celui-ci cesse d'agir);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

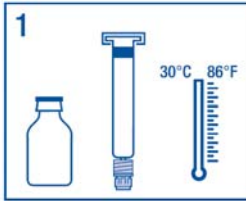
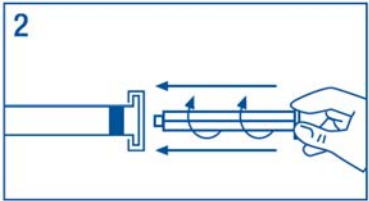
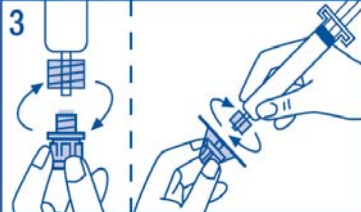
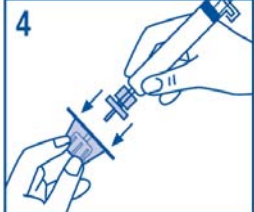

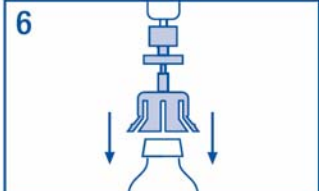
ALPHANATE est fabriqué à partir de plasma humain provenant de donneurs en bonne santé. Le plasma est un constituant de notre sang. Comme c'est le cas pour d'autres produits biologiques, il est théoriquement possible qu'ALPHANATE contienne des virus ou d'autres agents pouvant causer une infection ou une maladie. Toutefois, chaque donneur et chaque don est l'objet de tests rigoureux visant à confirmer l'absence d'agents pathogènes, et les procédés utilisés pour fabriquer ALPHANATE sont spécialement conçus pour détruire ou éliminer ces agents, advenant qu'ils soient présents. Vous devriez discuter des risques et des bienfaits de ce produit avec votre professionnel de la santé.

Bien qu'il n'y ait pas d'interaction connue avec ALPHANATE, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

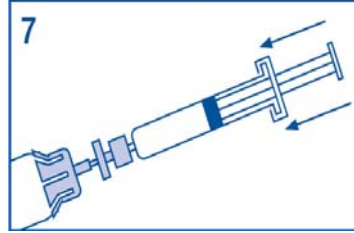
Comment prendre ALPHANATE?

ALPHANATE est administré par voie intraveineuse. Si vous administrez le médicament vous-même, assurez-vous de suivre toutes les directives de votre professionnel de la santé concernant la dose et l'horaire d'administration.

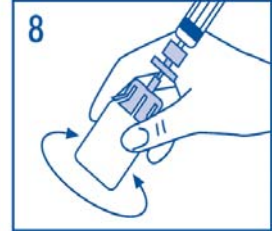
Avant d'administrer ALPHANATE, il faut mélanger la poudre avec l'eau stérile incluse dans l'emballage du produit pour constituer une solution liquide. Suivez ces directives pour préparer la solution.

1. Réchauffer le flacon et la seringue à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).		
2. Fixer le piston à la seringue contenant l'eau.		
3. Retirer le filtre de son emballage. Retirer le capuchon du bout de la seringue et fixer la seringue sur le filtre.		
4. Retirer l'adaptateur du flacon de son emballage et le fixer à la seringue et au filtre.		
5. Retirer le capuchon du flacon et essuyer le bouchon en caoutchouc avec un agent nettoyant (de l'alcool par exemple).		
6. Percer le bouchon en caoutchouc du flacon avec l'aiguille de l'adaptateur.		

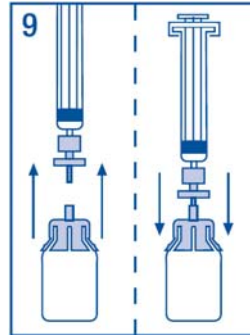
7. Enfoncer le piston dans la seringue de façon à injecter toute l'eau stérile dans le flacon.



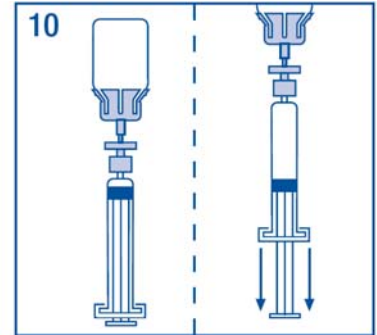
8. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas utiliser le produit si la poudre n'est pas bien dissoute ou si des particules sont visibles dans la solution.



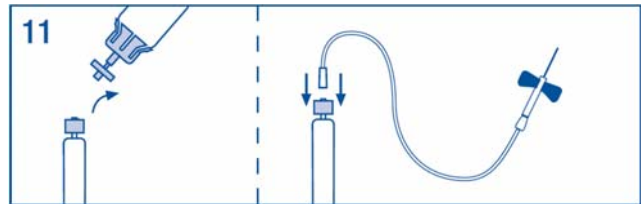
9. Séparer brièvement la seringue et le filtre du flacon et de l'adaptateur. Cela permettra de casser le vide à l'intérieur du flacon. Réassembler immédiatement le tout.



10. Retourner le flacon et aspirer la solution dans la seringue.



11. Séparer la seringue des autres éléments (filtre, adaptateur et flacon). Un ensemble de perfusion peut alors être directement relié à la seringue contenant la solution d'ALPHANATE*.



* IMPORTANT : Seuls les dispositifs de perfusion compatibles avec la seringue doivent être utilisés. Veuillez consulter votre professionnel de la santé à ce sujet pour assurer l'administration adéquate du produit.

Suivez toutes les directives de votre professionnel de la santé concernant l'administration sécuritaire de ce produit.

Dose habituelle

Votre médecin vous indiquera la dose d'ALPHANATE que vous devez prendre. La dose différera en fonction de votre état de santé et du type de saignement ou d'intervention chirurgicale en cause.

Surdosage

Il n'y a pas de symptômes connus de surdosage d'ALPHANATE.

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée d'ALPHANATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible, puis poursuivez le traitement comme avant. Si une dose a été sautée, la dose suivante ne doit pas être doublée. Veillez à toujours consulter votre professionnel de la santé et suivre ses conseils.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALPHANATE?

En prenant ALPHANATE, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'effet indésirable du médicament le plus fréquemment signalé au cours des études cliniques portant sur ALPHANATE prenait la forme de démangeaisons cutanées (phénomène appelé *prurit*). Les effets indésirables suivants ont été signalés encore moins fréquemment :

- éruption cutanée;
- douleur (y compris maux de tête et de dos);
- picotements (ou *paresthésie*);
- étourdissements;
- détresse respiratoire;
- nausées;
- gonflement du visage;
- frissons;
- vaisseaux sanguins dilatés;
- pression artérielle basse après le passage de la position couchée ou assise à la position debout (phénomène appelé *hypotension orthostatique*).

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment après la commercialisation d'ALPHANATE sont les réactions allergiques (ou d'hypersensibilité), les nausées, la fièvre, la douleur articulaire, la fatigue et la douleur au point de perfusion. Les réactions allergiques sont notamment le gonflement sous la peau (l'urticaire par exemple), un serrement au niveau de la poitrine, une pression artérielle basse, des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, des picotements, l'agitation, la respiration sifflante et la difficulté à respirer (dyspnée). Ces réactions sont parfois graves; communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé si vous croyez avoir une réaction allergique.

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de signaler :

- Aller sur le site Web de [MedEffet^{MC}](#);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :

- par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
- par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet^{MC}](#).

Remarque : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

ALPHANATE doit être entreposé dans son emballage d'origine à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler, car cela risquerait d'endommager la seringue contenant l'eau. Après avoir mélangé la poudre contenue dans le flacon d'ALPHANATE avec l'eau fournie, il faut utiliser sans tarder la solution reconstituée (dans un délai maximal de 3 heures). Le produit mélangé doit être conservé à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C – ne pas réfrigérer).

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ALPHANATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#), ainsi que sur le site Web du fabricant au : www.grifols.ca. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-866-482-5226.

Ce dépliant a été rédigé par Grifols Biologicals Inc.

Dernière révision : mai 2018