

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**ELOCTATE®**

Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc

Poudre lyophilisée pour solution  
250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI par fiole

Facteur VIII de coagulation antihémorragique

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905, place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date d'approbation initiale :  
22 août 2014

Date de révision :  
8 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247043

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	Octobre 2021
--	--------------

### TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.2 Enfants .....	4
1.3 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>14</b>
9.4 Interactions médicament-médicament .....	14
9.5 Interactions médicament-aliment .....	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	14
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire .....	14

<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>19</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>20</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>31</b>

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

### **1 INDICATIONS**

Eloctate (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) est un facteur antihémophilique (recombinant) indiqué chez les adultes et chez les enfants atteints de l'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la prophylaxie périopératoire.

Eloctate ne contient pas de facteur von Willebrand et n'est donc pas indiqué chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand.

#### **1.2 Enfants**

Enfants (<18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Eloctate dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants](#)).

#### **1.3 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans): Les études cliniques ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Eloctate est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves, notamment une anaphylaxie, lors de l'exposition au produit ou à l'un de ses composants.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

##### **Pour administration intraveineuse seulement après la reconstitution**

- Le traitement par Eloctate (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie A.
- Le taux d'activité du facteur VIII est exprimé en unités internationales (UI) sur l'étiquette de la fiole d'Eloctate. L'activité biologique d'Eloctate est déterminée à l'aide d'un dosage par l'ajout de substrats chromogènes.
- La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur VIII, du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Il est particulièrement important de gérer de près l'administration d'un facteur de remplacement lors d'une opération importante ou d'un épisode hémorragique mettant la vie en danger.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Bien que l'on puisse utiliser les lignes directrices ci-après pour calculer la dose à administrer, il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire de routine, en recourant notamment à des méthodes de dosage de l'activité du facteur VIII (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Pharmacocinétique](#)).

### Méthode de calcul de la dose initiale :

On s'attend à ce que 1 UI d'Eloctate par kg de poids corporel fasse augmenter l'activité circulante du facteur VIII de 2 % (UI/dL).

Bien que la pharmacocinétique (p. ex., demi-vie, récupération *in vivo*) et la réponse clinique à Eloctate puissent varier d'un patient à l'autre, on peut utiliser les formules suivantes pour calculer la dose nécessaire ou l'augmentation maximale prévue du taux d'activité du facteur VIII *in vivo* exprimée en UI/dL (ou % de la normale) :

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation de facteur VIII désirée (UI/dL ou \% de la normale)} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dL)}$$

OU

$$\text{UI/dL (ou \% de la normale)} = \frac{\text{[Dose totale (UI)]}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ (UI/dL par UI/kg)}$$

Il se peut qu'une modification de la dose soit nécessaire chez les patients de moins de 12 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Enfants](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#), Patients pédiatriques et adolescents). Habituellement, il n'est pas nécessaire de modifier la dose pour les patients de 12 ans et plus.

### Posologie pour la prophylaxie de routine :

Pour une prophylaxie individualisée, la posologie recommandée est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours. La dose pourra être modifiée selon la réponse du patient, se maintenant dans l'intervalle de 25 à 65 UI/kg (voir [Pharmacocinétique](#)). Il se peut que des doses plus fréquentes ou plus élevées, atteignant 80 UI/kg, soient nécessaires chez les patients de moins de 12 ans.

Pour une prophylaxie hebdomadaire, la dose recommandée est de 65 UI/kg.

### Posologie pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques :

Le tableau suivant peut servir de guide posologique pour les épisodes hémorragiques :

**Tableau 1: Guide posologique pour les épisodes hémorragiques**

Gravité de l'hémorragie	Taux maximal de facteur VIII désiré (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg)	Fréquence des doses	
			Groupe d'âge	Répéter la dose
<b>Hémorragie mineure ou modérée</b>  Par exemple : Saignement dans une articulation, à la surface d'un muscle ou sans atteinte neurovasculaire (à l'exception de l'iliopsoas), lacération profonde et saignement rénal, à la surface des tissus mous, au niveau des muqueuses	<b>40 à 60</b>	<b>20 à 30 UI/kg</b>	≥ 12 ans	Toutes les 24 à 48 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
			< 12 ans	Toutes les 12 à 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
<b>Majeure</b>  Par exemple : Saignement de l'iliopsoas et hémorragie profonde d'un muscle avec atteinte neurovasculaire, ou pertes sanguines importantes; épanchement de sang dans la cavité rétro-péritonéale ou dans le SNC, saignement de la gorge et du cou, ou gastro- intestinal	<b>80 à 100</b>	<b>40 à 50 UI/kg</b>	≥ 12 ans	Toutes les 12 à 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
			< 12 ans	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie

D'après FMH 2012.

Les doses subséquentes et la durée du traitement dépendront de la réponse clinique du patient, du degré de déficit en facteur VIII et du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie (voir [Pharmacocinétique](#)).

## Posologie pour la prophylaxie périopératoire :

Une étroite surveillance de la dose et de la durée du traitement est particulièrement importante dans le cas des interventions chirurgicales majeures. Il faut vérifier que l'activité coagulante cible a été atteinte avant la chirurgie. Le tableau suivant peut servir de guide posologique pour la prophylaxie périopératoire.

**Tableau 2 : Guide posologique pour la prophylaxie périopératoire**

Type de chirurgie	Taux de facteur VIII cible (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg)	Fréquence des doses (heures)	
			Groupe d'âge	Répéter la dose
<b>Mineure</b> Interventions mineures, y compris extractions dentaires non compliquées	50 à 80	25 à 40 UI/kg	≥ 12 ans	Une seule perfusion pourrait suffire Répéter toutes les 24 heures au besoin pour maîtriser l'hémorragie
			< 12 ans	Une seule perfusion pourrait suffire Répéter toutes les 12 à 24 heures au besoin pour maîtriser l'hémorragie
<b>Majeure</b> Interventions majeures, y compris intra-abdominales, arthroplastie	80 à 120	Préopératoire : 40 à 60 UI/kg Dose répétée : 40 à 50 UI/kg	≥ 12 ans	Administrer une dose de 40 à 50 UI/kg après 8 à 24 heures puis toutes les 24 heures pour maintenir l'activité du FVIII dans les limites cibles.
			< 12 ans	Administrer une dose de 40 à 50 UI/kg après 6 à 24 heures puis toutes les 24 heures pour maintenir l'activité du FVIII dans les limites cibles.

### 4.4 Administration

Eloctate est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables.

L'administration d'Eloctate doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue de diluant préremplie qui accompagnent le produit. La solution doit être retirée de la fiole en utilisant l'adaptateur fourni.

Des directives détaillées sur la préparation et l'administration figurent dans la PARTIE III : [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#).

Reconstituer la poudre lyophilisée pour injection Eloctate avec le diluant fourni (eau stérile pour préparations injectables) contenu dans la seringue préremplie fournie. Agiter doucement la fiole en un mouvement de rotation jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.

Après la reconstitution, aspirer la solution dans la seringue. La solution doit être incolore et limpide ou légèrement opalescente.

Jeter toute solution inutilisée, les fioles vides et les aiguilles et seringues usagées dans un contenant approprié et mettre au rebut conformément aux directives des autorités locales.

## 5 SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdose n'a été signalé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection par voie intraveineuse	Poudre lyophilisée à teneur nominale de 250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 UI par fiole.  Le produit reconstitué contient : 83, 167, 250, 333, 500, 667 et 1 000 UI/ml, respectivement.	Une fois reconstitué avec le diluant fourni, le produit contient du chlorure de calcium dihydraté, du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 20 et du saccharose.

Eloctate est une préparation lyophilisée apyrogène stérile sous forme de poudre compactée ou de poudre blanche à blanc cassé pour administration intraveineuse, sans agent de conservation, et se présente dans une fiole à usage unique.

Le contenu nominal de chaque fiole à usage unique est de 250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 unités internationales (UI) d'Eloctate.

Le diluant (eau stérile pour préparations injectables) est fourni dans une seringue préremplie. Une fois reconstitué avec le diluant fourni, le produit contient du chlorure de sodium, de la L-histidine, du chlorure de calcium dihydraté, du polysorbate 20 et du saccharose.

Chaque boîte d'Eloctate contient une fiole de poudre munie d'un bouchon et d'une capsule amovible, 3 ml de diluant dans une seringue préremplie dotée d'une butée de piston et d'un capuchon détachable et un adaptateur stérile pour faciliter la reconstitution.

La boîte renfermant le médicament est accompagnée d'une boîte contenant une tubulure de perfusion de type papillon, deux tampons imbibés d'alcool, un tampon de gaze et deux pansements.

Jeter tous les éléments de l'emballage conformément aux exigences des autorités locales.

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

### **Généralités**

La réponse clinique au produit Eloctate peut varier. Si la dose recommandée ne suffit pas à réprimer l'hémorragie, il faut déterminer la concentration plasmatique de facteur VIII puis administrer une dose d'Eloctate permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'Eloctate, il faut soupçonner la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) et effectuer les analyses de laboratoire appropriées (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

#### Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central est nécessaire, il faut tenir compte des risques de complications liées à un tel dispositif, comme les infections locales, une bactériémie ou une thrombose sur cathéter (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a été effectuée avec des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène d'Eloctate. Eloctate n'a pas fait l'objet d'études de mutagenicité ni de tests d'aberrations chromosomiques.

#### **Cardiovasculaire**

Chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, un traitement de substitution avec facteur VIII pourrait augmenter le risque cardiovasculaire.

#### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

On n'a pas effectué d'études portant de façon particulière sur l'administration d'Eloctate chez des patients présentant une atteinte hépatique.

#### **Immunitaire**

##### Anticorps neutralisants (inhibiteurs)

La présence d'inhibiteurs a été signalée chez des patients recevant un facteur de coagulation de remplacement pour traiter l'hémophilie A. Les patients traités par Eloctate doivent faire l'objet d'une surveillance fondée sur l'observation clinique et les analyses de laboratoire appropriées afin de déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. La présence d'inhibiteurs a été signalée chez des patients recevant Eloctate pour traiter l'hémophilie A, y compris chez des patients n'ayant pas été traités précédemment. Si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'Eloctate, il faut soupçonner la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) et effectuer les analyses de laboratoire appropriées (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

##### Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, sont possibles lors de l'administration de toute thérapie par facteurs de remplacement. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec l'utilisation d'Eloctate. Il faut conseiller aux patients d'arrêter

d'utiliser Eloctate si des symptômes d'hypersensibilité surviennent et de communiquer avec un médecin ou d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Si l'état clinique du patient en indique le besoin, il faut recourir à une analyse appropriée (dosage chronométrique en un temps ou dosage par l'ajout de substrats chromogènes) pour confirmer que des taux adéquats d'activité plasmatique du facteur VIII ont été atteints et maintenus (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'activité biologique d'Eloctate est déterminée à l'aide d'un dosage par l'ajout de substrats chromogènes.

Il faut suivre le patient de près pour repérer la formation d'anticorps contre le facteur VIII. Advenant que l'utilisation d'Eloctate ne réprime pas les hémorragies et que l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteigne pas le taux prévu, il faut réaliser un dosage pour déterminer si des inhibiteurs de facteur VIII sont présents (titrer le taux d'inhibiteurs en unités Bethesda).

### **Rénal**

L'utilisation d'Eloctate n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte rénale.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

L'utilisation d'Eloctate n'a pas été évaluée dans le cadre d'études portant sur la fertilité d'animaux. On ignore si Eloctate peut avoir un effet sur la fertilité ou sur le développement des spermatozoïdes chez les sujets humains atteints de l'hémophilie A.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Eloctate ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère en justifient les risques possibles pour le fœtus. On n'a pas effectué d'études concernant les effets d'Eloctate sur la reproduction chez les animaux; toutefois, Eloctate a traversé le placenta lors de son administration à des souris. On ne possède aucune expérience sur l'utilisation d'un produit à base de facteur VIII pendant la grossesse. On ignore si Eloctate peut avoir un effet sur la capacité de reproduction ou nuire au fœtus chez la femme enceinte.

### **7.1.2 Allaitement**

On ne possède pas d'expérience sur l'utilisation d'un produit à base de facteur VIII pendant l'allaitement. Eloctate ne doit être administré aux femmes qui allaitent que s'il est cliniquement indiqué. Aucune étude des effets d'Eloctate sur la lactation n'a été réalisée. On ignore si Eloctate passe dans le lait humain. Il faut faire preuve de prudence si on administre Eloctate à des femmes qui allaitent.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Eloctate ont été évaluées lors d'une étude clinique (étude 1) regroupant 13 adolescents traités précédemment âgés de 12 à 17 ans. Onze (11) d'entre eux ont reçu Eloctate comme prophylaxie de routine et deux l'ont reçu pour traiter une hémorragie. Aucun ajustement de la dose n'est requis. L'étude 4 a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Eloctate chez des patients n'ayant jamais été traités précédemment de moins de 6 ans (médiane 0,58 ans; plage de 0,02 à 4 ans) (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'étude 2 a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Eloctate chez 71 patients de moins de 12 ans traités précédemment. Tous les patients ont reçu Eloctate comme prophylaxie de routine. Il se peut qu'on observe une clairance plus élevée d'Eloctate et une demi-vie plus courte chez les patients de moins de 12 ans que chez les adolescents et les adultes. Il faut tenir compte de ces différences lors de l'administration du produit. Les patients de moins de 12 ans pourraient avoir besoin de doses plus fréquentes ou plus élevées (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques d'Eloctate ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques ont été signalées lors de l'emploi d'Eloctate; celles-ci peuvent évoluer vers l'anaphylaxie (y compris le choc) dans certains cas.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez les patients atteints d'hémophilie A traités par un facteur VIII, notamment Eloctate. La présence de tels inhibiteurs se traduirait par une réponse clinique insuffisante. Le cas échéant, il est recommandé de communiquer avec un centre spécialisé en hémophilie.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

#### Patients traités précédemment

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'utilisation d'Eloctate a été évaluée auprès de 276 sujets atteints d'une hémophilie A grave (activité du FVIII endogène inférieure à 1 % ou mutation génétique propre à une hémophilie A grave) et ayant été traités précédemment, dans le cadre de cinq études maintenant terminées (étude 1, 2 et 3 ainsi que deux études pharmacocinétiques). Soixante-neuf (25 %) des sujets avaient moins de 12 ans, 25 (9,1 %) étaient des adolescents (12 à moins de 18 ans) et 182 (65,9 %) étaient adultes (18 ans ou plus). Deux cent (200) des sujets ont été traités pendant au moins 104 semaines (2 ans), 151 pendant au moins 156 semaines (3 ans) et 107 pendant au moins 208 semaines (4 ans). Le nombre total de jours d'exposition a été de 80 848, le nombre médian par sujet étant de 294 (plage de 1 à 735 jours d'exposition). On a surveillé la survenue d'événements indésirables (EI) pendant un total de 893,72 années-sujets. Parmi les 255 sujets au total ayant connu au moins 50 jours d'exposition, 66 avaient moins de 12 ans. Les sujets ont reçu 82 024 injections au total, la médiane étant de 303,5 injections d'Eloctate par sujet (plage de 1 à 755).

On a qualifié d'effets indésirables du médicament (EIM) les événements indésirables qui, selon l'évaluation du chercheur, étaient liés au traitement par Eloctate.

Des EIM ont été signalés chez 11 des 276 (4,0 %) sujets recevant la prophylaxie de routine ou le traitement épisodique (au besoin). Les EIM dont l'incidence a été  $\geq 0,5$  % lors du traitement par Eloctate étaient les suivants : arthralgie, malaise, myalgie, céphalées et éruption cutanée. Aucun EIM grave n'a été signalé chez les sujets ayant reçu Eloctate. On a qualifié d'effets indésirables du médicament les événements indésirables qui, selon l'évaluation du chercheur, étaient liés au traitement par Eloctate. Il n'y avait aucune différence attribuable à l'âge entre les effets indésirables observés chez les sujets pédiatriques et ceux observés chez les sujets adultes. Tous les effets indésirables observés ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $1/100$ ) et la plupart ont été d'intensité légère ou modérée. Les EIM chez les patients traités précédemment sont résumés au [Tableau 4](#).

Un patient a été retiré de l'une des études en raison d'un effet indésirable sous forme d'éruption cutanée. Aucun cas de formation d'inhibiteurs n'a été repéré et aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé lors des études.

**Tableau 4 : Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'Eloctate chez les patients traités précédemment**

Classification MedDRA <sup>2</sup> par système organique	Terme MedDRA privilégié	Nombre de patients n = 276* n (%)
Troubles du système nerveux	Céphalées	2 (0,7)
	Étourdissements	1 (0,4)
	Dysgueusie	1 (0,4)
Troubles cardiaques	Bradycardie	1 (0,4)
Troubles vasculaires	Hypertension	1 (0,4)
	Bouffée de chaleur	1 (0,4)
	Angiopathie <sup>1</sup>	1 (0,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale basse	1 (0,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	2 (0,7)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	2 (0,7)
	Myalgie	2 (0,7)
	Dorsalgie	1 (0,4)
	Gonflement articulaire	1 (0,4)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Malaise	2 (0,7)
	Douleur thoracique	1 (0,4)
	Sensation de froid	1 (0,4)
	Sensation de chaleur	1 (0,4)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	Hypotension liée à l'intervention	1 (0,4)

\*Le programme d'essais cliniques d'Eloctate regroupait 276 patients ayant été traités précédemment, auxquels on a administré une prophylaxie de routine ou le traitement épisodique (au besoin) dans le cadre de cinq études terminées.

<sup>1</sup> Terme utilisé par le chercheur : *douleur vasculaire après l'injection du médicament étudié*

<sup>2</sup> Version 15.0 de MedDRA

#### Patients non traités précédemment

L'utilisation d'Eloctate a également été évaluée lors d'une étude complète (étude 4) chez 103 sujets

atteints d'une hémophilie A grave (activité du FVIII endogène inférieure à 1 %). L'âge médian au départ était de 0,58 ans (plage de 0,02 à 4 ans). Dans l'ensemble, la durée médiane du traitement a été de 64,24 semaines (plage de 0,0 à 206,8 semaines). Au total, 87 sujets (84,5 %) ont connu au moins 10 jours d'exposition, 85 sujets (82,5 %) au moins 20 jours d'exposition et 81 sujets (78,6 %) au moins 50 jours d'exposition.

Des EIM ont été signalés chez 29 des 103 sujets (28,2 %) traités par Eloctate. Les EIM chez les patients non traités précédemment sont résumés au [Tableau 5](#).

**Tableau 5 : Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'Eloctate chez les patients non traités précédemment**

Classification MedDRA <sup>1</sup> par système organique	Terme MedDRA privilégié	N = 103 <sup>2</sup>
		Nombre de sujets n (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique	Inhibition du facteur VIII	28 (27,2)
Troubles généraux et liés au site d'administration	Thrombose liée au dispositif <sup>3,4</sup>	2 (1,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption papuleuse	1 (1,0)

<sup>1</sup>MedDRA version 22.0

<sup>2</sup> Le programme d'essais cliniques d'Eloctate regroupait 103 patients jamais traités précédemment, auxquels on a administré une prophylaxie de routine ou le traitement épisodique (au besoin) dans le cadre d'une étude.

<sup>3,4</sup> Comprend les thromboses sur cathéter et les thromboses veineuses profondes; chaque manifestation s'est produite chez 1 sujet en présence d'un cathéter veineux central à demeure.

## Immunogénicité

Chez les patients traités précédemment, on n'a observé aucune formation d'anticorps neutralisants contre le facteur VIII (inhibiteurs) lors des études cliniques (études 1, 2, 3 et deux études de pharmacocinétique).

Lors de l'étude 4 menée chez des patients non traités précédemment, la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) a été observée chez 28 sujets, parmi lesquels 14 présentaient un titre élevé d'inhibiteurs. Parmi les sujets ayant passé un test de dépistage d'anticorps après un jour d'exposition ou chez lesquels une formation d'inhibiteurs s'est produite à n'importe quel moment de l'étude, l'incidence de la formation d'inhibiteurs du facteur VIII était la suivante :

- 28/90 sujets (31,11 %) après au moins 10 jours d'exposition
- 28/86 sujets (32,56 %) après au moins 50 jours d'exposition

Le temps médian écoulé avant la formation d'inhibiteurs chez les 28 sujets était de 9 jours d'exposition (écart interquartile : 6,5 à 12).

La détection d'anticorps réactifs au facteur VIII est fortement tributaire de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la présence de maladies sous-jacentes. Par conséquent, il peut être difficile de tirer des conclusions en comparant la fréquence des anticorps anti-Eloctate à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits.

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Dans le cadre de l'utilisation après la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés : Formation d'inhibiteurs contre le facteur VIII et réactions d'hypersensibilité

Comme ces réactions sont signalées de façon spontanée dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

Aucune interaction n'a été signalée entre Eloctate et d'autres médicaments. Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses possibles n'a été effectuée.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les aliments n'ont aucun effet connu sur l'exposition au Eloctate. Par conséquent, Eloctate peut se prendre avec ou sans nourriture.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-test de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Eloctate (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) est une protéine de fusion entièrement recombinante constituée de facteur VIII humain recombinant dépourvu du domaine B et lié par covalence au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Eloctate est produit en appliquant la technologie de l'ADN recombinant.

La portion FVIII du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc est une glycoprotéine semblable à la forme de FVIII endogène (90+80 kDa) qui se trouve dans le plasma humain.

L'autre portion du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc est la région Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) qui se lie au récepteur néonatal Fc (RnFc). Ce récepteur est exprimé la vie durant et fait partie d'une voie naturelle qui protège les immunoglobulines de la dégradation lysosomale en les remettant en circulation, donnant lieu à leur longue demi-vie plasmatique. Le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc se lie au RnFc, utilisant cette même voie naturelle pour retarder la dégradation lysosomale et obtenir une demi-vie plasmatique plus longue que celle du FVIII endogène.

Eloctate est utilisé comme traitement substitutif pour accroître les taux plasmatiques de facteur VIII, permettant ainsi de corriger temporairement le manque de ce facteur de coagulation et la prédisposition aux hémorragies.

## 10.2 Pharmacodynamie

L'hémophilie A est une affection hémorragique caractérisée par un déficit en facteur VIII de coagulation (FVIII) actif, qui se manifeste par un temps de coagulation prolongé lors de la mesure du temps de céphaline activée (TCA ou APTT), un test *in vitro* classique permettant de déterminer l'activité biologique du FVIII. Le traitement par Eloctate normalise le temps de coagulation au cours de la période d'administration efficace.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'Eloctate a été comparée à celle d'Advate® (facteur antihémophilique [recombinant] non dérivé du plasma ni de l'albumine) à la suite d'une perfusion intraveineuse de 10 minutes chez 28 sujets évaluable (âgés de 15 ans ou plus) lors de l'étude 1. L'administration de 50 UI/kg d'Advate avait été précédée d'une période de sevrage thérapeutique d'au moins 4 jours. Des analyses pharmacocinétiques ont été effectuées avant l'administration de la dose, puis à 6 moments précis au cours des 72 heures (3 jours) suivant la dose. À la suite d'une période de sevrage thérapeutique de 96 heures (4 jours), les sujets ont reçu une seule dose de 50 UI/kg d'Eloctate. Des échantillons aux fins d'analyses pharmacocinétiques ont été prélevés avant l'administration de la dose, puis à 7 moments précis au cours des 120 heures (5 jours) suivant la dose. Une seconde évaluation de la pharmacocinétique d'Eloctate a été effectuée au bout de 14 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques (Tableau 6) ont été déterminés en se basant sur l'activité plasmatique du FVIII mesurée à l'aide d'un dosage chromométrique en un temps. Les profils pharmacocinétiques de 27 patients ont été obtenus au bout de 14 semaines, après l'administration répétée, et ils ressemblaient aux profils pharmacocinétiques obtenus après la première dose. Les données pharmacocinétiques démontrent la demi-vie prolongée d'Eloctate dans la circulation.

**Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate et d'Advate**

Paramètres pharmacocinétiques <sup>1</sup>	Eloctate (IC à 95 %)	Advate (IC à 95 %)	Eloctate par rapport à Advate (IC à 95 %)
	n = 28	n = 28	n = 28
C <sub>max</sub> (UI/dL)	108 (101; 115)	120 (111; 128)	0,90 (0,86; 0,95)
ASC/Dose (UI*h/dL par UI/kg)	51,2 (45,0; 58,4)	32,9 (29,3; 36,9)	1,56 (1,46; 1,67)
t <sub>1/2</sub> (h)	19,0 (17,0; 21,1)	12,4 (11,1; 13,9)	1,53 (1,36; 1,71)
CL (ml/h/kg)	1,95 (1,71; 2,22)	3,04 (2,71; 3,41)	0,64 (0,60; 0,69)
TSM (h)	25,2 (22,7; 27,9)	16,8 (15,2; 18,6)	1,49 (1,41; 1,58)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	49,1 (46,6; 51,7)	51,2 (47,2; 55,5)	0,96 (0,90; 1,02)
Récupération incrémentielle (UI/dL par UI/kg)	2,24 (2,11; 2,38)	2,35 (2,21; 2,50)	0,95 (0,91; 0,99)
Délai avant l'atteinte de 1 % (jours)	4,92 (4,434; 5,46)	3,30 (2,99; 3,65)	1,49 (1,41; 1,57)

<sup>1</sup>Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés sous forme de moyenne géométrique (IC à 95 %)

**Abréviations :** IC = intervalle de confiance; C<sub>max</sub> = activité maximale; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FVIII en fonction du temps; t<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale; CL = clairance; TSM = temps de séjour moyen; V<sub>ss</sub> = volume de distribution à l'état d'équilibre

## Enfants (< 18 ans)

Les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate ont été déterminés chez des adolescents (sujets âgés de 12 à moins de 18 ans) lors de l'étude 1 et chez des enfants (moins de 12 ans) lors de l'étude 2 (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants](#)).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués à la suite d'une perfusion intraveineuse de 10 minutes chez 11 adolescents évaluables ayant reçu une seule dose d'Eloctate. Des échantillons aux fins d'analyse pharmacocinétique ont été recueillis avant la dose puis à divers moments subséquents, jusqu'à 120 heures (5 jours) après la dose. Dans le cadre d'une étude distincte (étude 2), les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués à la suite d'une perfusion intraveineuse de 5 minutes chez 54 enfants (âgés de moins de 12 ans) évaluables ayant reçu une seule dose d'Eloctate. Des échantillons aux fins d'analyse pharmacocinétique ont été recueillis avant la dose puis à divers moments subséquents, jusqu'à 72 heures (3 jours) après la dose. Chez les sujets pédiatriques de moins de 12 ans ayant suivi un traitement par Advate précédemment (n = 15), la prolongation de la demi-vie d'Eloctate par rapport à celle d'Advate (1,5 fois plus longue que celle d'Advate) concordait avec les observations chez les sujets adultes et adolescents.

Le [Tableau 7](#) présente les paramètres pharmacocinétiques calculés à partir des données recueillies auprès de 65 sujets de moins de 18 ans. La clairance d'Eloctate semblait plus élevée et sa demi-vie semblait plus courte chez les patients de moins de 12 ans que chez les adolescents et les adultes. Par conséquent, il se peut que des modifications posologiques soient nécessaires chez les enfants de moins de 12 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants](#)).

**Tableau 7 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate par groupe d'âge**

Paramètres pharmacocinétiques <sup>1</sup>	Étude 2		Étude 1
	< 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 18 ans
	n = 23	n = 31	n = 11
RI (UI/dL par UI/kg)	1,90 (1,79; 2,02)	2,30 (2,04; 2,59)	1,81 (1,56; 2,09)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	28,9 (25,6; 32,7)	38,4 (33,2; 44,4)	38,2 (34,0; 42,9)
t <sub>1/2</sub> (h)	12,3 (11,0; 13,7)	13,5 (11,4; 15,8)	16,0 (13,9; 18,5)
TSM (h)	16,8 (15,1; 18,6)	19,0 (16,2; 22,3)	22,7 (19,7; 26,1)
CL (ml/h/kg)	3,46 (3,06; 3,91)	2,61 (2,26; 3,01)	2,62 (2,33; 2,95)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	57,9 (54,1; 62,0)	49,5 (44,1; 55,6)	59,4 (52,7; 67,0)

<sup>1</sup>Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés sous forme de moyenne géométrique (IC à 95 %)

**Abréviations :** RI = récupération incrémentielle ; IC = intervalle de confiance ; C<sub>max</sub> = activité maximale ; ASC = aire sous la courbe temps d'activité du FVIII ; t<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale ; CL = clairance ; TSM = temps de séjour moyen ; V<sub>ss</sub> = volume de distribution à l'état d'équilibre

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées :**

Les études cliniques ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance hépatique :**  
Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée dans le but précis d'examiner les effets d'une atteinte hépatique sur le devenir d'Eloctate.
- **Insuffisance rénale :**  
Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée dans le but précis d'examiner les effets d'une atteinte rénale sur le devenir d'Eloctate.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder les fioles non entamées à une température de 2 à 8 °C. Le produit peut se conserver à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant une seule période de 6 mois. Il est conseillé d'écrire sur la boîte la date où le produit est sorti du réfrigérateur. Eloctate (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) ne doit pas être utilisé après la date de péremption (« Exp ») figurant sur l'étiquette ou 6 mois après en avoir sorti la boîte du réfrigérateur, selon celle de ces dates qui survient la première.

Protéger le produit de la lumière.

Ne pas congeler la seringue préremplie.

Après la reconstitution : Le produit reconstitué peut se conserver à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant 6 heures. Protéger le produit reconstitué de la lumière directe du soleil. Si le produit n'est pas utilisé dans les 6 heures suivant la reconstitution, il faut le jeter.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

### Solutions reconstituées

Des directives détaillées sur la préparation et l'administration figurent dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT. Les patients doivent suivre les méthodes particulières de reconstitution et d'administration qui leur sont recommandées par leur médecin.

Il faut toujours se laver les mains avant d'effectuer les opérations nécessaires à la reconstitution et à l'administration du produit. Il faut respecter les conditions d'asepsie pendant la reconstitution du produit.

Eloctate (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) doit être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables (diluant).

### Produits parentéraux (pour reconstitution avant l'emploi)

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter dans la fiole	Concentration nominale de facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc* par ml
250 UI	3 ml	83 UI
500 UI	3 ml	167 UI
750 UI	3 ml	250 UI
1 000 UI	3 ml	333 UI
1 500 UI	3 ml	500 UI
2 000 UI	3 ml	667 UI
3 000 UI	3 ml	1 000 UI

\* L'activité biologique (UI) est déterminée à l'aide de l'épreuve chromogène de la Pharmacopée européenne administrée selon une norme interne basée sur la norme de l'OMS. Le taux d'activité pour Eloctate est de 4 000 à 10 200 UI/mg de protéine.

## **PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES**

### **13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre :

Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc

Nom chimique :

Facteur VIII de coagulation sanguine (humain synthétique) à protéine de fusion avec l'immunoglobuline G1 (fragment humain synthétique du domaine Fc), (1444->6'), (1447->9')-bis (disulfure) avec l'immunoglobuline G1 (fragment humain synthétique du domaine Fc)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Le poids moléculaire théorique basé sur la séquence d'acides aminés du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc à chaîne unique, sans les modifications post-traductionnelles, est d'environ 26 kDa.

#### **Caractéristiques du produit :**

Le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc est une protéine de fusion entièrement recombinante où le facteur VIII (FVIII) de coagulation humaine est lié par covalence au domaine Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). La portion FVIII du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc comporte une séquence primaire d'acides aminés et des modifications post-traductionnelles semblables à la forme 90 + 80 kDa du facteur VIII (c'est-à-dire, dépourvue du domaine B). Le domaine Fc du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc comprend la région charnière, notamment les régions CH2 et CH3, de l'IgG1. Le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc contient 1 890 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 220 kilodaltons.

Le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc est produit en appliquant la technologie de l'ADN recombinant à une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK), une lignée ayant fait l'objet d'une caractérisation complète. Il en résulte l'expression du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc dans un milieu de culture cellulaire particulier ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine. Elocate® est purifié en recourant à une série d'analyses chromatographiques n'exigeant pas l'emploi d'un anticorps monoclonal.

#### **Inactivation virale**

Le processus comprend aussi une étape d'inactivation du virus par l'ajout d'un détergent et plusieurs étapes de clairance virale, notamment une étape comportant une chromatographie d'affinité et une étape de nanofiltration qui utilise un filtre à pores de 15 nm pour retenir les virus. Aucun adjuvant humain ou animal n'est utilisé dans les processus de purification et de formulation.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### ***Prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients traités précédemment***

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'Eloctate ont été évaluées dans le cadre de deux études pivots ouvertes multicentriques chez des patients ayant été traités précédemment : une étude de phase 3 (étude 1) et une étude de phase 3 menée chez des enfants (étude 2). Les patients ayant participé à ces études pouvaient ensuite s'inscrire à une étude de prolongation à long terme (étude 3).

L'étude 1 visait à déterminer l'efficacité d'Eloctate dans le traitement d'épisodes hémorragiques ainsi que dans la prévention des épisodes hémorragiques s'il était administré selon un schéma posologique prophylactique fixe (hebdomadaire) ou à intervalle individualisé. L'étude visait aussi à déterminer l'efficacité d'Eloctate comme prophylaxie périopératoire chez des sujets subissant des opérations majeures. Au total, 164 patients de sexe masculin traités précédemment et atteints d'une hémophilie A grave (activité du FVIII endogène  $\leq 1\%$  ou présence d'une mutation génétique typiquement associée à une hémophilie A grave) ont reçu au moins une dose d'Eloctate au cours de l'étude. Les sujets étaient âgés de 12 à 65 ans et comprenaient 13 adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Les sujets qui suivaient un traitement prophylactique avant l'admission à l'étude ont été assignés au groupe sous prophylaxie individualisée. Les sujets qui suivaient un traitement épisodique (au besoin) avant l'admission à l'étude ont été soit inscrits au groupe sous prophylaxie individualisée soit randomisés pour recevoir la prophylaxie hebdomadaire ou le traitement épisodique (au besoin). Les sujets devant subir une intervention chirurgicale pendant l'étude pouvaient recevoir Eloctate comme prophylaxie périopératoire. Les sujets ont été suivis pendant une période maximale de 54 semaines.

L'étude 2 visait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'Eloctate. Au total, 69 garçons traités précédemment et atteints d'une hémophilie A grave (activité du FVIII endogène  $< 1\%$  ou mutation génétique propre à une hémophilie A grave) ont reçu au moins une dose d'Eloctate. Les sujets avaient tous moins de 12 ans (35 avaient moins de 6 ans et 34 étaient âgés de 6 à  $< 12$  ans).

L'étude 3 était une étude ouverte multicentrique à long terme menée chez des patients atteints d'hémophilie A traités précédemment et ayant terminé l'étude 1, l'étude 2 ou les études pharmacocinétiques. L'étude 3 avait pour but premier d'évaluer l'innocuité à long terme d'Eloctate chez des patients atteints d'hémophilie A traités précédemment. Les sujets pouvaient changer de groupe de traitement au cours de l'étude (prophylaxie individualisée, prophylaxie personnalisée, prophylaxie hebdomadaire ou traitement épisodique). La prophylaxie hebdomadaire et le traitement épisodique n'ont pas été offerts aux sujets de moins de 12 ans provenant d'une autre étude jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 12 ans. Parmi les 240 sujets inscrits dans l'étude 3 (plage d'âge de 2 à 66 ans), 61 avaient participé à l'étude 2. De ce groupe, 30 sujets provenaient de la cohorte des moins de 6 ans et 31, de la cohorte des 6 à  $< 12$  ans.

**Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des sujets dans les essais cliniques pour les indications précises**

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n =nombre)	Âge médian (tranche) (années)	Sexe
Étude 1	Ouvverte, multi-centrique	Groupe 1 : Prophylaxie individualisée Perfusion intraveineuse de 25 UI/kg le 1er jour et de 50 UI/kg le jour 4, puis individualisation du schéma posologique	117	29.0 (12 à 65)	Masculin
		Groupe 2 : 65 UI/kg par voie i.v. une fois par semaine	24	31.5 (18 à 59)	
		Groupe 3 : administration épisodique 10 à 50 UI/kg par voie i.v., selon la dose nécessaire pour traiter l'épisode hémorragique	23	34.0 (13 à 62)	
Étude 2	Ouvverte, multi-centrique	Dose de 25 UI/kg le 1er jour, suivie de 50 UI/kg 2 fois par semaine à compter du jour 4, puis prophylaxie individualisée	71	5.0 (1 à 11)	Masculin
Étude 3	Ouvverte, multi-centrique, de prolongation à long terme	Prophylaxie individualisée 25 à 65 UI/kg par voie i.v. tous les 3 à 5 jours ou environ 20 à 65 UI/kg par voie i.v. le jour 1 et 40 à 65 UI/kg par voie i.v. le jour 4. jusqu'à 80 UI/kg par voie i.v. tous les 2 jours chez les sujets pédiatriques	190	(2 à 66)	Masculin
		Prophylaxie hebdomadaire 65 UI/kg par voie i.v. une fois par semaine	34		
		Prophylaxie personnalisée	26		
		Traitement épisodique	13		

## Étude 1 (≥ 12 ans)

Au total, 140 sujets ont reçu Eloctate comme traitement prophylactique et ont été évaluables aux fins d'efficacité, soit 117 dans le groupe à intervalles individualisés et 23 dans le groupe sous prophylaxie hebdomadaire. On a observé une fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques de 1,60 chez les sujets du groupe sous prophylaxie à intervalles individualisés et de 3,59 chez ceux du groupe sous prophylaxie hebdomadaire ([Tableau 9](#)).

**Tableau 9 : Fréquence annualisée des épisodes hémorragiques par groupe de traitement prophylactique**

	Prophylaxie individualisée (N=117)	Prophylaxie hebdomadaire (N=23)
Hémorragies totales, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	1,60 (0,0; 18,2)	3,59 (0,00; 58,0)
Hémorragies spontanées, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 16,7)	1,93 (0,0; 32,8)
Hémorragies traumatiques, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 8,1)	1,69 (0,0; 25,1)
Hémorragies articulaires, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,00; 16,7)	1,93 (0,00; 50,2)

Dans le [Tableau 10](#), on compare le nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet dans les 12 mois précédant le début de l'étude, obtenu à partir des données historiques fournies par le sujet, au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude, dans le cas des sujets ayant suivi une prophylaxie antérieure.

**Tableau 10 : Nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet au cours des 12 mois précédents comparé au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude**

	Prophylaxie (Groupe 1) Intervalles
Nombre de sujets ayant suivi un traitement prophylactique avant l'étude	85
Nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet : Moyenne ± écart type; Médiane (plage) Pendant les 12 mois précédents	12,62 ± 18,498 6,00 (0,00; 105,0)

	<b>Prophylaxie (Groupe 1) Intervalles</b>
Pendant l'étude	3,51 ± 4,281 2,32 (0,00; 18,2)

Au total, 757 épisodes hémorragiques ont été observés pendant l'étude dans les groupes sous traitement prophylactique et sous traitement épisodique (au besoin). Les sujets ont évalué et coté leur réponse au traitement 8 à 12 heures après l'administration de l'injection pour traiter l'hémorragie, à l'aide d'une échelle à 4 points où la réponse devait être qualifiée d'excellente, bonne, modérée ou absente. Le nombre d'injections et la dose nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques, ainsi que la réponse à la première injection, sont résumés au [Tableau 11](#).

**Tableau 11 : Résumé des épisodes hémorragiques dans les groupes 1, 2 et 3 combinés**

<b>Nouveaux épisodes hémorragiques</b>	(n=757)
<b>Nombre d'injections nécessaires pour traiter les hémorragies</b>	
<b>1 injection</b>	661 (87,3 %)
<b>2 injections</b>	79 (10,4 %)
<b>3 injections</b>	13 (1,7 %)
<b>≥4 injections</b>	4 (0,5 %)
<b>Dose médiane par injection (UI/kg) pour traiter l'hémorragie (plage)</b>	(n=755) 27,35 (2,7; 69,8)
<b>Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter l'hémorragie (plage)</b>	(n=755) 28,23 (2,7; 223,1)
<b>Response to first injection</b>	n=745
<b>Excellente ou bonne</b>	582 (78,1%)
<b>Modérée</b>	158 (21,2%)
<b>Aucune réponse</b>	5 (0,7%)

Dans le groupe sous traitement épisodique (au besoin), on a observé une fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques de 33,57. La fréquence annualisée médiane des hémorragies spontanées a été de 20,24 et la fréquence annualisée médiane des hémorragies traumatiques a été de 9,25.

Au total, 880 injections ont été administrées pour traiter 757 épisodes hémorragiques; la réponse à 860 de ces injections a été évaluée ([Tableau 12](#)) par les sujets.

**Tableau 12 : Évaluation formulée par le sujet concernant sa réponse aux injections d’Eloctate, selon la nature et le lieu de l’hémorragie (groupes 1, 2 et 3 combinés)**

Nature/Lieu de l’hémorragie	Nombre d’injections	Excellente	Bonne	Modérée	Aucune réponse
Hémorragies spontanées	576	164 (28,5 %)	292 (50,7 %)	116 (20,1 %)	4 (0,7 %)
Hémorragies traumatiques	277	76 (27,4 %)	130 (46,9 %)	69 (24,9 %)	2 (0,7 %)
Hémorragies de nature inconnue	7	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)	0 (0,0 %)
Articulations	671	186 (27,7 %)	332 (49,5 %)	149 (22,2 %)	4 (0,6 %)
Muscles	156	40 (25,6 %)	83 (53,2 %)	31 (19,9 %)	2 (1,3 %)
Hémorragies internes	11	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	0 (0,0 %)
Tissus mous	64	15 (23,4 %)	34 (53,1 %)	14 (21,9 %)	1 (1,6 %)
Peau/muqueuses	28	11 (39,3 %)	14 (50,0 %)	3 (10,7 %)	0 (0,0 %)

On a mesuré la qualité de vie des participants à l’étude 1 à l’aide du questionnaire HAEM-A- QOL, un instrument conçu pour être utilisé dans les cas d’hémophilie. Le questionnaire HAEM- A-QOL a été administré aux sujets adultes (de 18 ans et plus) dans le groupe suivant un traitement prophylactique individualisé. Un score moins élevé signale une meilleure qualité de vie; par conséquent, une variation négative par rapport au départ représente une amélioration au cours de l’étude. La différence au bout de 28 semaines par rapport au départ est résumée dans le [Tableau 13](#).

**Tableau 13 : Variation médiane par rapport au départ dans les scores du questionnaire HAEM-A-QOL (groupe sous prophylaxie individualisée)**

	Traitement avant l'étude					
	Prophylaxie			Traitement épisodique (au		
	n	Variation par rapport au départ		n	Variation par rapport au départ	
<b>Score total</b>	34	-1,03	(- 26,7; 11,5)	12	-4,31	(- 35,6; 13,9)
<b>Domaines, au cours du mois dernier</b>						
1. Santé physique	40	0,00	(- 31,3; 60,0)	17	-25,00	(- 65,0; 25,0)
2. Impression de bien-être	40	-3,13	(- 50,0; 25,0)	17	-6,25	(- 50,0; 18,8)
3. Perception de soi	42	0,00	(- 40,0; 35,0)	17	0,00	(- 40,0; 20,0)
4. Sports et loisirs	29	0,00	(- 68,8; 45,0)	10	-5,00	(- 50,0; 5,0)
5. Vie scolaire/Travail	34	0,00	(- 50,0; 37,5)	15	-6,25	(- 56,3; 25,0)
6. Adaptation à l'hémophilie	40	0,00	(- 33,3; 33,3)	17	0,00	(- 25,0; 58,3)
7. Traitement	42	0,00	(- 28,1; 18,8)	14	-4,69	(- 43,8; 12,5)
<b>Domaines, récemment</b>						
8. Avenir	40	0,00	(- 45,0; 35,0)	17	-5,00	(- 45,0; 60,0)
9. Planification familiale	19	0,00	(- 25,0; 16,7)	10	0,00	(- 18,8; 33,3)
10. Vie de couple et sexualité	37	0,00	(- 25,0; 66,7)	14	0,00	(- 25,0; 91,7)

**REMARQUE :** les valeurs données ci-dessus sont des médianes (minimum, maximum)

#### Étude 2 (< 12 ans)

Soixante-neuf sujets ont reçu Eloctate selon un schéma prophylactique individualisé. La médiane de la fréquence annualisée des épisodes hémorragiques a été de 0,00 chez les sujets de moins de 6 ans, de 2,01 chez les sujets de 6 à < 12 ans et de 1,96 pour le groupe global des sujets de moins de 12 ans (Tableau 14).

**Tableau 14 : Fréquence annualisée des épisodes hémorragiques chez les sujets pédiatriques (< 12 ans)**

	<6 ans (n=35)	6 à <12 ans (n=34)	Total (<12 ans) (n=69)
Hémorragies totales, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 10,5)	2,01 (0,00; 27,2)	1,96 (0,00; 27,2)
Hémorragies spontanées, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 7,9)	0,00 (0,0; 19,8)	0,00 (0,0; 19,8)
Hémorragies traumatiques, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 6,5)	0,00 (0,00; 7,9)	0,00 (0,00; 7,9)
Hémorragies articulaires, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 6,3)	0,00 (0,0; 17,3)	0,00 (0,00; 17,3)

Dans le [Tableau 15](#), on compare le nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet dans les

12 mois précédant le début de l'étude, obtenu à partir des données historiques fournies par le sujet, au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude, dans le cas des sujets ayant suivi une prophylaxie antérieure.

**Tableau 15 : Nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet au cours des 12 mois précédents comparé au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude**

	<6 ans	6 à <12 ans	Total
Nombre de sujets ayant suivi un traitement prophylactique avant l'étude	32	30	62
Nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet : Moyenne ± écart type; Médiane (plage)			
Pendant les 12 mois précédents	2,16 ± 2,216 1,50 (0,0; 8,0)	5,97 ± 8,168 2,50 (0,0; 36,0)	4,00 ± 6,156 2,00 (0,0; 36,0)
Pendant l'étude	1,95 ± 2,765 0,0 (0,0; 10,5)	3,32 ± 5,256 2,01 (0,0; 27,2)	2,62 ± 4,183 1,96 (0,0; 27,2)

Au total, 86 épisodes hémorragiques ont été observés pendant l'étude. Les sujets ont évalué et coté leur réponse au traitement 8 à 12 heures après l'administration de l'injection pour traiter l'hémorragie, à l'aide d'une échelle à 4 points où la réponse devait être qualifiée d'excellente, bonne, modérée ou absente. La réponse a été évaluée dans le cas de 104 injections (45 injections chez les sujets de moins de 6 ans et 59 injections chez les sujets de 6 à < 12 ans). L'efficacité hémostatique a été qualifiée d'excellente ou bonne dans le cas de 89,4 % des injections évaluables et dans 92,6 % des cas évaluables où il s'agissait de la première injection.

Le nombre d'injections et la dose nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques, ainsi que la réponse à la première injection, sont résumés au [Tableau 16](#).

**Tableau 16 : Résumé des épisodes hémorragiques chez des sujets pédiatriques (< 12 ans)**

	< 6 ans n = 35	6 à < 12 ans n = 34	Total (< 12 ans) n = 69
<b>Nouveaux épisodes hémorragiques</b>	38	48	86
<b>Injections requises pour traiter les hémorragies</b>			
<b>1 injection</b>	29 (76,3 %) 7 (18,4 %)	41 (85,4 %) 3 (6,3 %)	70 (81,4 %) 10 (11,6 %)
<b>2 injections</b>	1 (2,6 %)	2 (4,2 %)	3 (3,5 %)
<b>3 injections</b>	1 (2,6 %)	2 (4,2 %)	3 (3,5 %)
<b>≥ 4 injections</b>			
<b>Dose médiane par injection (UI/kg) pour traiter l'hémorragie (plage)</b>	51,35 (13,9; 91,3)	48,15 (14,0; 77,0)	49,69 (13,9; 91,3)
<b>Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter l'hémorragie (plage)</b>	56,40 (13,9; 200,0)	53,49 (14,0; 196,6)	54,90 (13,9; 200,0)

	< 6 ans n = 35	6 à < 12 ans n = 34	Total (< 12 ans) n = 69
<b>Réponse à la première injection</b>	n = 35	n = 46	n = 81
<b>Excellente ou bonne</b>	32 (91,4 %)	43 (93,5 %)	75 (92,6 %)
<b>Modérée</b>	3 (8,6 %)	1 (2,2 %)	4 (4,9 %)
<b>Aucune réponse</b>	0 (0,0 %)	2 (4,3 %)	2 (2,5 %)

### Étude 3

Les résultats de l'étude 3 en ce qui a trait à la prophylaxie de routine et au traitement des hémorragies concordaient avec ceux de l'étude 1 et de l'étude 2.

### **Prophylaxie périopératoire chez les patients traités précédemment**

#### *Interventions chirurgicales majeures*

L'efficacité hémostatique a été évaluée lors de quarante-huit (48) opérations chez trente-quatre (34) sujets participant à l'étude 1 et à l'étude 3. Aucune intervention chirurgicale majeure n'a été évaluée dans le cadre de l'étude 2. Une seule dose préopératoire a suffi pour maintenir l'hémostase pendant 39 de ces opérations (81,3 %), deux injections ont été suffisantes pour maintenir l'hémostase pendant 6 de ces opérations (12,5 %) et 3 de ces opérations (6,3 %) n'ont pas nécessité d'injection. La médiane des doses moyennes par injection pour maintenir l'hémostase pendant la chirurgie a été de 59,5 UI/kg (plage de 35 à 111 UI/kg). Le jour de la chirurgie, 29 des 47 sujets (61,7 %) ont reçu une seconde injection. La dose totale administrée le jour de la chirurgie a varié, allant de 37,6 à 157,9 UI/kg.

La réponse hémostatique a été évaluée à l'occasion de quarante-quatre (44) interventions chirurgicales majeures effectuées chez trente et un (31) sujets. Neuf (9) de ces opérations importantes ont été effectuées chez 9 sujets de l'étude 1. Dans le cadre de l'étude de prolongation, l'étude 3, 35 opérations majeures chez 23 sujets ont permis d'évaluer la réponse hémostatique. Les chercheurs ont évalué l'hémostase après la chirurgie à l'aide d'une échelle à quatre points où l'hémostase devait être qualifiée d'excellente, bonne, passable ou mauvaise/absente. La réponse hémostatique a été qualifiée d'excellente ou bonne pour la totalité (100 %) des chirurgies majeures concernées.

Le [Tableau 17](#) résume la réponse hémostatique à l'administration d'Eloctate pendant et après la chirurgie dans le cadre de l'étude 1 et de l'étude 3.

**Tableau 17 : Résumé de la réponse hémostatique obtenue pendant et après la chirurgie\***

	Nombre d'interventions (Nombre de sujets)	Réponse	
		Excellente	Bonne
<b>Intervention majeure</b>	44 (31)	41	3
Amputation	1 (1)		1
Arthrodèse de la cheville	4 (4)	4	
Appendicectomie	1 (1)	1	
Réduction ouverte avec fixation interne d'une fracture au bras	1 (1)	1	
Arthroscopie	3 (3)	3	

	Nombre d'interventions (Nombre de sujets)	Réponse	
		Excellente	Bonne
Arthroplastie des deux genoux	1 (1)	1	
Cholécystectomie	1 (1)	1	
Cranioplastie	1 (1)	1	
Extraction dentaire	1 (1)	1	
Ventriculostomie endoscopique du troisième ventricule	1 (1)	1	
Réparation laparoscopique d'une hernie inguinale	2 (2)	1	1
Cautérisation nasale	1 (1)	1	
Chirurgie spinale	2 (1)	2	
Thoracotomie	2 (1)	2	
Arthroplastie unilatérale du coude	4 (2)	4	
Arthroplastie unilatérale de la hanche	1 (1)	1	
Arthroplastie unilatérale d'un genou ou chirurgie de révision	14 (13)	13	1
Arthroplastie unilatérale de l'épaule	1 (1)	1	
Urétéroscopie	2 (1)	2	

\*24 heures après la chirurgie

#### *Interventions chirurgicales mineures*

L'effet hémostatique a été évalué lors de 69 opérations mineures chez 58 sujets et la réponse a été qualifiée d'excellente ou bonne dans 100 % des cas dans le cadre des études 1, 2 et 3.

Lors de l'étude 2, 7 sujets pédiatriques ont subi 7 interventions chirurgicales mineures au total (2 opérations dans la cohorte des moins de 6 ans et 5 opérations dans la cohorte des 6 à < 12 ans). Les interventions mineures comprenaient le retrait d'un cathéter, la mise en place d'un cathéter, une extraction dentaire, une coloscopie et une endoscopie. L'évaluation de l'hémostase par le chercheur a été recueillie au moins 24 heures après la chirurgie. L'hémostase a été qualifiée d'excellente dans le cas de 5 interventions mineures et de bonne dans le cas de 2 interventions mineures.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### **Toxicologie générale :**

Les résultats d'études où des doses répétées ont été administrées par voie intraveineuse à deux espèces animales, soit à des rats et à des singes, n'ont pas fourni de données sur l'innocuité qui soient pertinentes pour l'utilisation du produit chez les humains. Des rats ont reçu le produit pendant quatre semaines, et des singes l'ont reçu pendant quatre semaines dans deux études distinctes. La dose maximale administrée, soit de 1 000 UI/kg, fournit aux patients une marge de sécurité 20 fois plus élevée par rapport à une dose initiale de 50 UI/kg et 10 fois plus élevée par rapport à une dose initiale de 100 UI/kg.

Numéro/Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats principaux
<b>Études toxicologiques à doses répétées</b>			
<p>Étude de quatre semaines sur la toxicité et la pharmacocinétique des doses de FVIII Fc administrées à des rats par voie i.v., suivie d'une période de récupération de quatre semaines</p>	<p>Rats Sprague Dawley</p>	<p>0, 50, 250 et 1 000 UI/kg (préparation liquide) Tous les 2 jours pendant 4 semaines (14 doses par voie i.v.)</p>	<p>Les doses répétées ont été bien tolérées. Anticorps contre le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc (~80 % à 90 % à toutes les doses). Augmentation d'environ 25 % du temps de céphaline activée au jour 29 de l'étude. DSENO : 1 000 UI/kg</p>
<p>Étude de quatre semaines sur la toxicité et la pharmacocinétique des doses de FVIII Fc administrées à des macaques de Buffon par voie i.v., suivie d'une période de récupération de quatre semaines</p>	<p>Macaques de Buffon</p>	<p>0, 50, 250 et 1 000 UI/kg (préparation liquide) Tous les 2 jours pendant 4 semaines (14 doses par voie i.v.)</p>	<p>L'augmentation des anticorps contre le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc et l'augmentation du temps de céphaline activée étaient liées à la dose. L'augmentation des ecchymoses et l'augmentation des hémorragies sous-cutanées à la suite d'une prise de sang étaient liées à la dose. Trois sujets ont été sacrifiés à l'état moribond à la dose de 1 000 UI/kg (après la dernière dose). DSENO : 1 000 UI/kg pour les effets toxicologiques directs.</p>

Numéro/Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats principaux
<p>Étude de quatre semaines sur la toxicité et la pharmacocinétique des doses de FVIII<sub>h</sub> sous forme lyophilisée administrées à des macaques de Buffon par voie i.v., suivie d'une période de récupération de quatre semaines</p>	<p>Macaques de Buffon</p>	<p>0, 50, 250 et 1 000 UI/kg (préparation lyophilisée)</p> <p>Tous les 2 jours pendant 4 semaines (14 doses par voie i.v.)</p>	<p>L'augmentation des anticorps contre le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc et l'augmentation du temps de céphaline activée étaient liées à la dose.</p> <p>L'augmentation des ecchymoses et l'augmentation des hémorragies sous-cutanées à la suite d'une prise de sang étaient liées à la dose.</p> <p>Aucun sujet n'a été sacrifié à l'état moribond.</p> <p>DSENO : 1 000 UI/kg pour les effets toxicologiques directs.</p>

DSENO = dose sans effet nocif observé; i.v. = intraveineuses.

#### Térogénicité :

Eloctate n'a pas fait l'objet d'études pour en évaluer les effets sur la reproduction chez les animaux. Les études toxicologiques menées avec des rats et des singes n'ont révélé aucun effet sur les organes reproducteurs des sujets mâles et femelles. Lors d'une étude des passages transplacentaires, on a observé que de petites quantités d'Eloctate traversaient le placenta chez la souris.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **Eclotate®**

#### **Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Eloctate** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Eloctate**.

#### **Pourquoi Eloctate est-il utilisé?**

Eloctate est un médicament injectable utilisé pour aider à traiter et à prévenir les hémorragies chez les personnes atteintes d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

#### **Comment Eloctate agit-il?**

- Les personnes atteintes d'hémophilie A n'ont pas suffisamment de facteur VIII de coagulation naturel dans leur sang.
- Le facteur VIII est une protéine que le corps produit naturellement. Il aide le sang à former des caillots pour arrêter l'hémorragie.
- Quand le corps ne produit pas assez de facteur VIII, le sang ne forme pas de caillots lors d'une blessure et il risque de se répandre dans les muscles et les articulations, ce qui peut les endommager.
- Eloctate est un facteur VIII de coagulation fabriqué en laboratoire avec la technologie de l'ADN recombinant et peut s'administrer par injection pour aider à traiter et à prévenir les hémorragies chez les personnes atteintes d'hémophilie A.

#### **Quels sont les ingrédients dans Eloctate?**

Ingrédients médicinaux : Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc

Ingrédients non médicinaux : Une fois reconstitué avec le diluant fourni, le produit contient du chlorure de calcium dihydraté, du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 20 et du saccharose.

#### **Eloctate est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Eloctate se présente sous forme de poudre dans une fiole. Avant de l'utiliser, il faut le reconstituer avec le diluant (eau stérile pour injection) fourni dans la seringue préremplie. La teneur nominale d'Eloctate avant sa reconstitution est de 250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 UI par fiole.

Il faut reconstituer (dissoudre) Eloctate avant de l'injecter. Le taux d'activité réel du contenu de la fiole après la reconstitution est exprimé en unités internationales sur l'étiquette de la fiole et sur la boîte. Le produit contient alors approximativement 83, 167, 250, 333, 500, 667 ou 1 000 UI/ml, respectivement.

**Ne prenez pas Eloctate si :**

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux énumérés ci-dessus;
- la date de péremption (« Exp ») figurant sur la fiole est passée, car il ne fonctionnera peut-être pas très bien après cette date.

Si vous vous demandez si l'utilisation d'Eloctate convient dans votre cas, parlez-en à votre médecin.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Eloctate, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car on ignore si Eloctate pose un danger pour l'enfant à naître;
- vous allaitez, car on ne sait pas si Eloctate passe dans le lait maternel et pose un danger pour l'enfant;
- vous présentez des allergies à ce médicament, à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou aux composants de son contenant (voir la rubrique **N'utilisez pas Eloctate**).

**Autres mises en garde à connaître :**

L'utilisation d'Eloctate peut occasionner des réactions allergiques. Appelez votre médecin immédiatement ou obtenez un traitement d'urgence si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- Difficulté à respirer
- Serrement à la poitrine
- Gonflement du visage
- Éruption cutanée
- Urticaire

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.****Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Eloctate:**

- On ne connaît aucune interaction d'Eloctate avec d'autres médicaments.
- Avisez votre médecin ou pharmacien de tout autre médicament que vous prenez, même ceux que vous achetez sans ordonnance, y compris les produits de santé naturels.

**Comment prendre Eloctate :**

Il est recommandé de prévoir une surveillance médicale adéquate lors de l'administration initiale d'Eloctate, afin de pouvoir prodiguer les soins médicaux nécessaires en cas de réactions allergiques graves.

**Dose habituelle :**

Votre médecin vous prescrira la dose qu'il juge appropriée dans votre cas. Suivez toujours les directives de votre fournisseur de soins de santé. Les étapes décrites dans la section **Préparation de la dose à**

**administrer** servent de guide général pour l'utilisation d'Eloctate. Si vous avez des doutes concernant la façon de procéder, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé avant d'employer le produit.

### **Surdosage :**

Si vous avez pris une dose excessive d'Eloctate, avisez votre médecin.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Eloctate, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous sautez une dose, communiquez avec votre médecin.

### **Préparation de la dose à administrer :**

Lavez-vous toujours les mains avec de l'eau et du savon avant de préparer la dose à administrer.

Vérifiez la date de péremption (« Exp ») sur l'emballage d'Eloctate. Si le produit est périmé, obtenez un produit de remplacement.

Utilisez une technique aseptique (propre et sans microbes) et une surface de travail plane pour la reconstitution du produit.

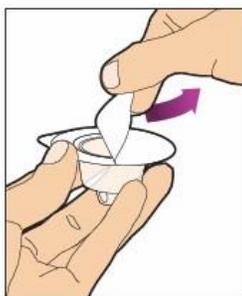
Utilisez le diluant dans la seringue préremplie accompagnant le produit.

Le taux d'activité réel du facteur VIII est exprimé en unités internationales sur l'étiquette de la fiole d'Eloctate et sur la boîte.

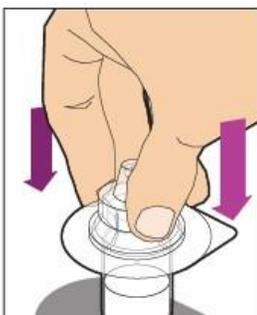
1. Si le produit a été conservé au réfrigérateur, laissez la fiole d'Eloctate et la seringue préremplie de diluant atteindre la température ambiante.
2. Enlevez le capuchon en plastique de la fiole d'Eloctate et essuyez le bouchon en caoutchouc de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez le bouchon sécher. Une fois le bouchon nettoyé, évitez tout contact entre le bouchon en caoutchouc et les mains ou une autre surface.



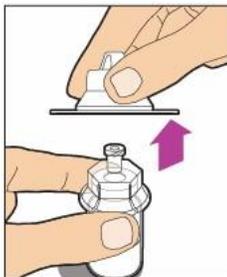
3. Enlevez complètement la pellicule au dos de l'adaptateur en décollant la pellicule. Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage et veillez à ne pas toucher l'intérieur de l'emballage de l'adaptateur.



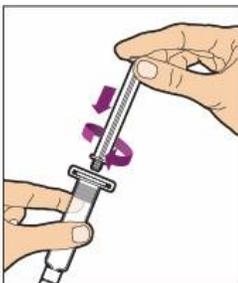
4. Laissez la fiole reposer sur une surface plane. En tenant l'adaptateur dans son emballage, placez l'adaptateur au-dessus de la fiole, de façon à ce que le perforateur soit directement vis-à-vis du centre du bouchon en caoutchouc. Appuyez fermement sur l'adaptateur jusqu'à ce que le perforateur soit entièrement inséré dans le bouchon.



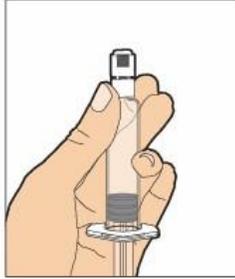
5. Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur.



6. Saisissez la tige de piston par le bout circulaire aplati. Insérez le piston dans la seringue et faites-le tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit bien fixé. Utilisez uniquement la seringue de diluant fournie pour reconstituer le produit.



7. Tenez la seringue de diluant d'une main, le capuchon vers le haut et assurez-vous d'avoir les doigts juste au-dessous du capuchon, autour de la section côtelée. N'utilisez pas la seringue si le capuchon est absent ou mal fixé.



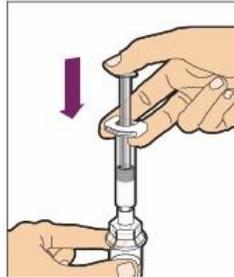
8. Saisissez le capuchon de l'autre main et pliez-le à un angle de 90° jusqu'à ce qu'il se détache. L'extrémité en verre de la seringue sera visible. Évitez d'y toucher ainsi que tout contact avec l'intérieur du capuchon.



9. En gardant toujours la fiole sur une surface plane, introduisez l'extrémité de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur. Tournez la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien attachée à l'adaptateur.



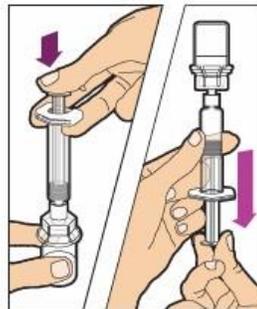
10. Enfoncez lentement le piston pour injecter tout le diluant dans la fiole. Il se peut que le piston remonte lentement de lui-même. Ce phénomène est normal.



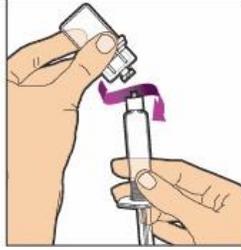
11. Sans enlever la seringue, faites tourner doucement la fiole jusqu'à ce que le produit soit entièrement dissous. La solution obtenue doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. N'agitez pas la fiole. N'utilisez pas le produit Eloctate reconstitué si la solution est trouble ou contient des particules visibles.



12. Vérifiez que le piston est poussé jusqu'au fond, puis inversez la fiole. Tirez lentement sur le piston pour aspirer la solution dans la seringue. Veillez à ne pas sortir le piston complètement.



13. Dévissez doucement la seringue pour la détacher de l'adaptateur et jetez la fiole sans en retirer l'adaptateur. Ne touchez pas à l'extrémité de la seringue ni à l'intérieur du capuchon. La solution reconstituée d'Eloctate doit être administrée le plus tôt possible.



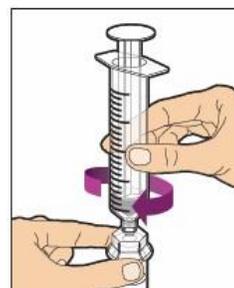
### Regroupement de doses

Si vous utilisez deux fioles d'Eloctate ou plus, suivez les directives suivantes. Laissez l'adaptateur fixé à la fiole, car vous en aurez besoin pour fixer une grosse seringue Luer Lock. N'enlevez pas la seringue de diluant ni la grosse seringue Luer Lock avant d'être prêt(e) à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.

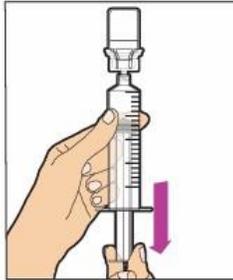
1. Retirez la seringue de diluant de l'adaptateur en la faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



2. Fixez maintenant une grosse seringue Luer Lock en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien attachée.



3. Tirez lentement sur le piston pour aspirer la solution dans la seringue. Répétez cette opération pour chaque fiole utilisée. Une fois la dose totale requise recueillie, effectuez l'administration avec la grosse seringue Luer Lock.



## Administration

### Pour administration intraveineuse seulement après la reconstitution

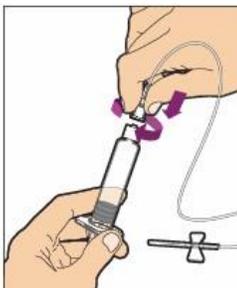
**IMPORTANT** : Si la technique d'administration vous pose le moindre problème, contactez votre médecin ou le centre local de traitement de l'hémophilie.

Votre médecin ou un membre de l'équipe de professionnels de la santé au centre de traitement de l'hémophilie devront vous montrer comment vous injecter le produit correctement. N'essayez pas d'effectuer l'auto-injection avant d'avoir reçu la formation nécessaire auprès de votre médecin ou d'un professionnel de la santé au centre de traitement de l'hémophilie.

Eloctate s'administre par voie intraveineuse après la reconstitution de la poudre avec le diluant.

N'administrez pas la solution reconstituée d'Eloctate si elle présente des particules ou une décoloration, ou si elle est trouble.

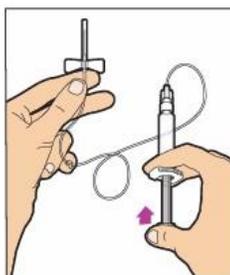
1. Fixez fermement la seringue au raccord de la tubulure à perfusion en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre. N'administrez pas Eloctate dans la même tubulure ni dans le même contenant que d'autres produits médicinaux.



2. Posez un garrot et préparez le point d'injection en nettoyant la peau avec un tampon imbibé d'alcool.



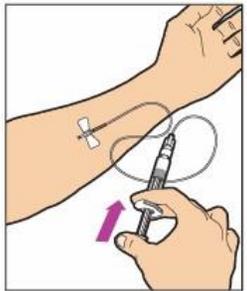
2. Enfoncez le piston jusqu'à ce que la seringue soit vidée d'air et que la solution d'Eloctate ait atteint le bout de la tubulure à perfusion. N'expulsez pas Eloctate de l'aiguille.



4. Enlevez le couvre-aiguille de la tubulure à perfusion. Introduisez l'aiguille de la tubulure dans une veine. Enlevez le garrot. Il faut toujours vérifier que l'aiguille soit placée correctement lors de l'administration par voie intraveineuse.



5. Enfoncez lentement le piston de la seringue pour administrer Elocrate. Elocrate doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend de votre degré de tolérance. La petite quantité de médicament restant dans la tubulure de perfusion n'aura pas d'effet sur le traitement.



6. Après la perfusion d'Elocrate, retirez la tubulure et appuyez sur le point de perfusion avec un tampon de gaze stérile pendant plusieurs minutes. Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.



### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Eloctate?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Eloctate**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

En utilisant Eloctate, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux énumérés ci-après. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'utilisation d'Eloctate peut occasionner des réactions allergiques (voir la description des réactions allergiques à la rubrique **Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Eloctate, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**).

Les douleurs articulaires et un malaise général, ainsi que les douleurs musculaires, les maux de tête et l'apparition d'une éruption cutanée sont des effets secondaires fréquemment associés à l'utilisation d'Eloctate.

Il se peut que votre organisme produise des anticorps contre Eloctate, et ces « inhibiteurs » pourraient empêcher Eloctate de fonctionner correctement. Avertissez votre médecin immédiatement si l'utilisation d'Eloctate ne suffit pas à maîtriser l'hémorragie.

Signalez à votre médecin tout effet secondaire qui vous incommode ou qui ne disparaît pas.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>	
Symptôme ou effet	Cessez d'utiliser Eloctate et appelez votre médecin immédiatement
Les effets secondaires suivants pourraient signaler une réaction allergique.	
Difficulté à respirer	√
Serrement à la poitrine	√
Gonflement du visage, éruption cutanée ou urticaire	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Gardez les fioles d'Eloctate au réfrigérateur (à une température de 2 à 8°C).

Vous pouvez conserver les fioles d'Eloctate à la température ambiante (15 à 30°C) pendant une seule période de 6 mois.

Écrivez sur la boîte la date où vous sortez le produit du réfrigérateur. Vous devrez ensuite utiliser le produit avant la fin de cette période de six mois ou le jeter.

Ne congelez pas le produit, car cela risque d'endommager la seringue préremplie de diluant.

Protégez les fioles d'Eloctate de la lumière.

Une fois reconstitué, le produit peut être conservé à la température ambiante (15 à 30°C) pendant six (6) heures. Protégez le produit reconstitué de la lumière directe du soleil. Si vous n'utilisez pas le produit dans les six heures suivant la reconstitution, jetez-le. N'utilisez pas Eloctate si la solution reconstituée n'est pas incolore et limpide ou légèrement opalescente.

Il faut jeter toute quantité d'Eloctate inutilisée.

N'utilisez pas le produit ou le diluant après la date de péremption (« Exp ») figurant sur l'étiquette de la fiole et sur la boîte.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet de Eloctate :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui

renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision le 8 novembre 2021.