

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Xyntha^{MD}
Facteur VIII de coagulation antihémorragique

Lyophilisat à reconstituer dans la fiole
Fiole à usage unique renfermant 250, 500, 1000 ou 2000 UI, accompagnée d'une seringue préremplie
de diluant contenant 4 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %
pour la reconstitution*

et

Xyntha^{MD} Solofuse^{MC}
Facteur VIII de coagulation antihémorragique

Lyophilisat à reconstituer dans une seringue à double compartiment préremplie
Seringue à double compartiment préremplie, dont l'un des compartiments renferme 250, 500, 1000,
2000 ou 3000 UI, et l'autre, 4 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la reconstitution

Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII)

M.D. de Wyeth LLC
Pfizer Canada SRI, licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
28 mai 2002
Date de révision :
17 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259169
© Pfizer Canada SRI

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	10-2022
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans le cadre d'études cliniques – Enfants	10-2022
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.1 Mode d'action	10-2022
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique	10-2022
14 ÉTUDES CLINIQUES, 14.1 Études cliniques par indication	10-2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise	18
5 SURDOSAGE	18
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	19
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	20
7.1.3 Enfants	20

7.1.4	Personnes âgées	20
8	EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1	Aperçu des effets indésirables	21
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	21
8.2.1	Effets indésirables observés dans le cadre d'études cliniques – Enfants	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9.4	Interactions médicament-médicament	25
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	29
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
14	ÉTUDES CLINIQUES	32
14.1	Études cliniques par indication	32
14.2	Résultats des études.....	34
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) Xyntha est indiqué pour :

- le traitement et la prévention des hémorragies;
- la prophylaxie régulière ou périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Xyntha ne contient pas de facteur Willebrand et n'est donc pas indiqué dans la maladie de von Willebrand.

1.1 Enfants

Xyntha convient au traitement des enfants de tout âge, y compris les nouveau-nés.

1.2 Personnes âgées

Les essais cliniques de Xyntha n'ont pas porté sur assez de sujets de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. Les autres rapports d'expérience clinique ne font pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. La dose d'un patient âgé, comme de tout patient recevant Xyntha, doit être individualisée.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Xyntha est peut-être contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation (*voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).
- Xyntha n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux protéines de hamster et pourrait être contre-indiqué chez ces patients.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Comme tel est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse, l'anaphylaxie et des réactions d'hypersensibilité sévères sont possibles. En présence de telles réactions, arrêter la perfusion et administrer un traitement approprié.
- L'apparition d'anticorps neutralisants a été détectée chez des patients recevant des facteurs VIII. Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur prévue ou si l'hémorragie n'est pas enrayerée par une dose adéquate, il faut doser les inhibiteurs du facteur VIII.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par Xyntha doit être entrepris sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie A.

- Xyntha convient au traitement des adultes et des enfants, y compris les nouveau-nés.
- La posologie et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, du foyer et de l'ampleur de l'hémorragie, et de l'état clinique du patient. La réponse des patients au facteur VIII peut varier, en ce sens qu'ils peuvent présenter des taux différents de récupération in vivo et des demi-vies différentes. Les doses administrées doivent être adaptées à la réponse clinique du patient. En présence d'un inhibiteur, des doses plus élevées ou un autre traitement approprié peuvent être nécessaires. L'adaptation de la posologie au degré d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée lors des essais cliniques.
- La quantité administrée de facteur VIII est exprimée en unités internationales (UI), qui sont reliées à l'étalon international actuel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'activité du facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (en fonction de l'étalon international pour le facteur VIII dans le plasma).
- Une UI d'activité du facteur VIII correspond approximativement à la quantité de facteur VIII contenue dans un mL de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle, en moyenne, 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dL. La formule suivante permet de calculer la dose nécessaire :

Nombre d'UI à administrer = poids corporel (kg) x élévation souhaitée du taux de facteur VIII (UI/dL ou % de la normale) x 0,5 (UI/kg par UI/dL)

- Les données cliniques appuient l'utilisation du dosage chromométrique en un temps pour surveiller le traitement par Xyntha.
- L'activité réelle de Xyntha, qui est indiquée sur l'étiquette, est déterminée à l'aide du dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne et de l'étalon interne de Pfizer pour l'activité du facteur VIII recombinant, qui a été étalonné au moyen d'un dosage chromométrique en un temps. Cette manière de déterminer l'activité a pour but d'harmoniser Xyntha avec la surveillance clinique au moyen d'un dosage chromométrique en un temps.
- Une surveillance étroite du traitement substitutif par la détermination de l'activité plasmatique du facteur VIII devrait être envisagée, en particulier pour une intervention chirurgicale.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie en cas d'hémorragies ou d'interventions chirurgicales

En présence d'une hémorragie, on devrait envisager de maintenir l'activité du facteur VIII à une valeur égale ou supérieure au taux plasmatique indiqué dans le tableau 1 (en % de la normale ou en UI/dL) pendant la période indiquée.

Tableau 1 : Maintien de l'activité du facteur VIII pour divers types d'hémorragies

Type d'hémorragies	Taux de facteur VIII à atteindre (% ou UI/dL)	Fréquence des doses (h) et durée du traitement (j)
Hémorragies mineures : Hémarthroses débutantes, saignements superficiels des muscles ou des tissus mous, et saignements buccaux	20-40	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures, au besoin, jusqu'à arrêt du saignement et pendant au moins 1 jour, en fonction de la sévérité de l'hémorragie.
Hémorragies modérées : Hémorragies intramusculaires; traumatisme crânien bénin; opérations mineures, y compris extractions dentaires; hémorragies de la cavité buccale	30-60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou jusqu'à hémostase adéquate. Pour une extraction dentaire, une seule perfusion accompagnée, dans l'heure qui suit, d'un traitement antifibrinolytique oral peut suffire.
Hémorragies majeures : Hémorragies gastro-intestinales; hémorragies intracrâniennes, intra-abdominales ou intrathoraciques; fractures; opérations majeures	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce que le danger soit écarté ou, en cas de chirurgie, jusqu'à hémostase locale adéquate, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours.

Posologie pour la prophylaxie

Dans le cadre d'un essai clinique pivot, Xyntha a été administré à des fins préventives, à des adolescents et à des adultes préalablement traités, à raison de 30 ± 5 UI/kg 3 fois par semaine.

Inhibiteurs

Les patients sous traitement substitutif par facteur VIII doivent être surveillés au cas où un inhibiteur du facteur VIII apparaîtrait. Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur prévue ou si l'hémorragie n'est pas enrayée par une dose adéquate, il faut rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients ayant des inhibiteurs du facteur VIII, le traitement par facteur VIII pourrait ne pas être efficace, et il y a lieu d'envisager d'autres traitements. Ces patients devraient être adressés à des professionnels de la santé expérimentés dans la prise en charge des hémophiles.

4.3 Reconstitution

Lavez-vous toujours les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Durant la préparation, assurez-vous que le produit reste exempt de microbes.

Tous les éléments qui servent au mélange et à l'injection de Xyntha doivent être utilisés le plus tôt possible après l'ouverture de leur contenant stérile pour réduire toute exposition inutile à l'air ambiant.

Trousse Xyntha avec fiole

Utilisez seulement le matériel fourni dans la trousse pour dissoudre la poudre Xyntha avec le chlorure de sodium.

Xyntha est injecté par voie intraveineuse après la dissolution de la poudre avec le diluant (chlorure de sodium à 0,9 %) fourni dans la seringue préremplie.

Note : Si vous utilisez plus d'une fiole de Xyntha par injection, vous devez d'abord dissoudre la poudre dans chaque fiole en suivant les instructions pour la trousse Xyntha avec fiole. Vous devez ensuite enlever la seringue vide en laissant l'adaptateur fixé à la fiole, et utiliser une grosse seringue Luer Lock pour aspirer le contenu de chaque fiole. N'enlevez pas la seringue de diluant ni la grosse seringue Luer Lock avant d'être prêt à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.

Trousse Xyntha Solofuse

Note : Si vous utilisez plus d'une fiole ou d'une seringue à double compartiment par perfusion ou encore une combinaison de fioles et de seringues à double compartiment, vous devez d'abord reconstituer la solution dans chacun des contenants en suivant les instructions pour le type de contenant, puis aspirer le contenu de chaque fiole et/ou seringue à double compartiment dans une seringue Luer Lock de 10 cc ou plus (non fournie).

4.4 Administration

Les patients doivent suivre la méthode de reconstitution et le mode d'emploi qui leur sont recommandés par leur professionnel de la santé, en plus de la marche à suivre décrite ci-après sous **Administration** et **Reconstitution**. La méthode de reconstitution et le mode d'emploi qui suivent ne sont donnés qu'à titre d'indications générales.

Des instructions additionnelles sont fournies sous **Perfusion**; elles décrivent la marche à suivre lorsqu'on utilise une fiole Xyntha et une seringue Xyntha **Solofuse** ou lorsqu'on utilise plusieurs seringues Xyntha **Solofuse** [voir **Emploi combiné d'une trousse Xyntha avec fiole et d'une trousse Xyntha Solofuse et Reconstitution de plusieurs seringues Xyntha Solofuse et transfert de leur contenu dans une seringue Luer Lock de 10 cc ou plus**].

Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent.

Trousse Xyntha avec fiole

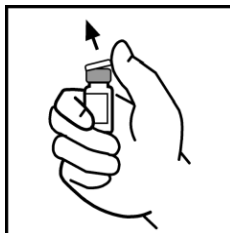
Xyntha est administré par perfusion intraveineuse (i.v.) après la reconstitution du lyophilisat avec le diluant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) fourni dans une seringue préremplie.

Trousse Xyntha Solofuse

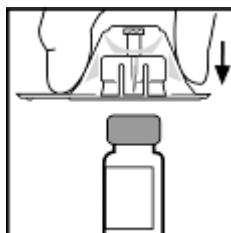
Xyntha Solofuse est administré par perfusion i.v. après la reconstitution du lyophilisat avec le diluant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %). La poudre Xyntha et le diluant sont tous deux fournis dans la seringue à double compartiment.

Trousse Xyntha avec fiole

1. Laissez la fiole de poudre Xyntha et la seringue préremplie de diluant atteindre la température ambiante.
2. Enlevez la capsule en plastique de la fiole de Xyntha pour exposer la partie centrale du bouchon de caoutchouc.



3. Nettoyez le bouchon de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool fourni ou une autre solution antiseptique et laissez-le sécher. Une fois le bouchon nettoyé, évitez tout contact entre ce bouchon et vos mains ou une autre surface.
4. Enlevez la pellicule de l'emballage transparent en plastique de l'adaptateur. **Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage.**
5. Déposez la fiole sur une surface plane. Tout en tenant l'adaptateur dans son emballage, placez l'adaptateur sur la fiole. Appuyez fermement sur l'emballage jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur la fiole et que le perforateur de l'adaptateur pénètre dans le bouchon.



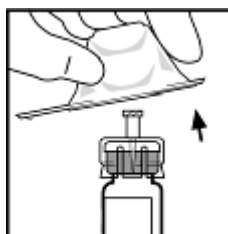
6. Enlevez le capuchon en plastique inviolable de la seringue de diluant en le pliant de haut en bas jusqu'à ce qu'il se brise aux perforations. Ne touchez pas à l'intérieur du capuchon ni à l'extrémité de la seringue. Comme le capuchon devra peut-être être remis sur la seringue (si la solution de Xyntha n'est pas utilisée immédiatement), placez-le à l'envers sur une surface propre, à l'endroit où il risquera le moins d'être contaminé.



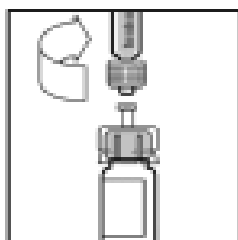
7. Saisissez le piston comme le montre le diagramme. Évitez tout contact avec la tige du piston. Vissez l'extrémité fileté du piston à la seringue de diluant en poussant et en tournant fermement.



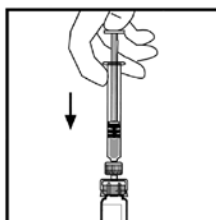
8. Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur.



9. Déposez la fiole sur une surface plane. Introduisez l'extrémité de la seringue de diluant dans l'ouverture de l'adaptateur en poussant et en tournant fermement la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le raccord soit solide.



10. Enfoncez lentement le piston pour injecter tout le diluant dans la fiole de Xyntha.



11. Assurez-vous que le piston de la seringue est encore complètement enfoncé et retournez la fiole. Aspirez lentement la solution dans la seringue.

Note : Si vous avez préparé plus d'une fiole de Xyntha, enlevez la seringue de diluant de l'adaptateur tout en laissant ce dernier fixé à la fiole. Fixez rapidement une grosse seringue Luer Lock à l'adaptateur et aspirez le contenu de la fiole de la manière décrite ci-dessus. Répétez cette étape à tour de rôle pour chaque fiole utilisée. N'enlevez pas la seringue de diluant ni la

grosse seringue Luer Lock avant d'être prêt à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.

12. Sans enlever la seringue, agitez doucement la fiole par un mouvement de rotation jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.

Note : Examinez la solution avant de l'administrer pour vous assurer de l'absence de particules. La solution doit être claire ou légèrement nacréée, et incolore. Sinon, jetez la solution et recommencez avec une nouvelle trousse.

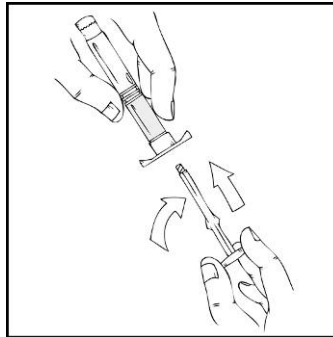
13. Enlevez la seringue de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jetez la fiole sans retirer l'adaptateur.

Note : Si la solution n'est pas administrée immédiatement, le capuchon doit être remis avec soin sur la seringue. Ne touchez pas à l'extrémité de la seringue ni à l'intérieur du capuchon.

Xyntha doit être perfusé dans les 3 heures suivant la dissolution. La solution reconstituée peut être gardée à la température ambiante avant d'être perfusée.

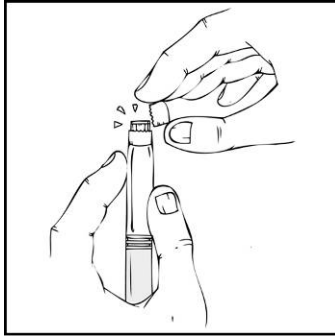
Trousse Xyntha Solofuse

1. Laissez la seringue à double compartiment contenant la poudre Xyntha atteindre la température ambiante.
2. Retirez le contenu de la trousse Xyntha Solofuse et placez-le sur une surface propre, en vous assurant d'avoir tout le matériel nécessaire à portée de main.
3. Saisissez le piston comme le montre le diagramme ci-après. Évitez tout contact avec la tige du piston. Vissez le piston fermement à l'intérieur de l'ouverture de la seringue Solofuse (entre les appuie-doigts), en poussant et en tournant fermement jusqu'à ce que vous sentiez une résistance (environ deux tours).



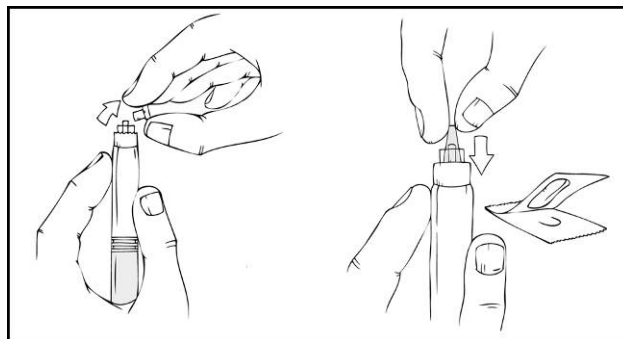
Note : Une fois que le sceau d'inviolabilité (de couleur blanche) est enlevé, il est important de maintenir la seringue Solofuse à la verticale, c'est-à-dire l'extrémité opposée au piston dirigée vers le haut, pendant toutes les étapes de la reconstitution, afin de prévenir tout risque de fuite.

4. Tout en maintenant la seringue Solofuse à la verticale, enlevez le sceau d'inviolabilité (de couleur blanche) en pliant de droite à gauche (ou par un mouvement de va-et-vient délicat) jusqu'à ce que les perforations du capuchon se brisent et que le capuchon de caoutchouc gris de la seringue soit visible.



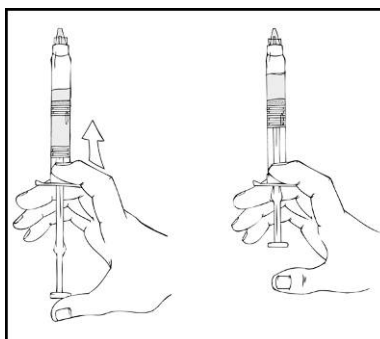
5. Retirez le capuchon protecteur bleu avec trous de ventilation de son emballage stérile.

Tout en maintenant la seringue Solofuse à la verticale, enlevez le capuchon de caoutchouc gris et remplacez-le par le capuchon protecteur bleu avec trous de ventilation (les trous servent à prévenir l'accumulation de pression). Ne touchez pas le bout de la seringue ni du capuchon de protection bleu.

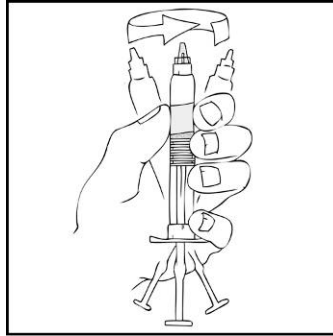


6. **Lentement et délicatement**, enfoncez le piston dans la seringue jusqu'à ce que les deux bouchons qui se trouvent à l'intérieur se touchent et que tout le diluant soit transféré dans le compartiment contenant la poudre Xyntha.

Note : Pour éviter que du liquide ne s'échappe de l'extrémité de la seringue, n'utilisez pas une force excessive lorsque vous enfoncez le piston dans la seringue.

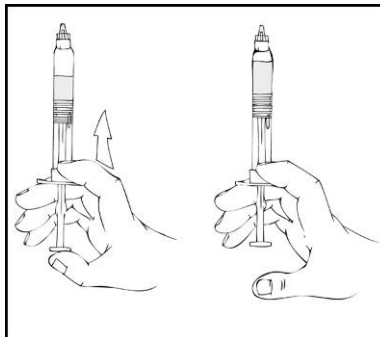


7. Tout en maintenant la seringue à la verticale, agitez-la **délicatement** en lui faisant faire plusieurs mouvements de rotation jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.



Note : Examinez la solution avant de l'administrer pour vous assurer de l'absence de particules. La solution doit être claire ou légèrement nacrée, et incolore. Sinon, jetez-la et recommencez avec une nouvelle trousse.

8. Toujours en maintenant la seringue à la verticale, enfoncez lentement le piston jusqu'à ce qu'une bonne partie de l'air qui se trouve dans le compartiment de la solution en sorte, mais sans l'enlever complètement.



La solution reconstituée peut être conservée à la température ambiante avant d'être administrée, mais il faut l'administrer dans les 3 heures suivant sa reconstitution ou suivant l'enlèvement du bouchon de caoutchouc gris de la seringue Solofuse.

Si vous n'utilisez pas la solution immédiatement, vous devez ranger la seringue à la verticale et garder en place le capuchon protecteur bleu jusqu'au moment de la perfusion.

Perfusion (injection intraveineuse)

La solution reconstituée contient du polysorbate 80, qui a pour effet connu d'augmenter la vitesse d'extraction du phtalate de bis(2-éthylhexyle) [DEHP] à partir du polychlorure de vinyle (PVC). Pendant la préparation et l'administration de Xyntha, il faut tenir compte de cet effet et du temps que la solution reste dans le contenant de PVC après sa reconstitution. Il est important de suivre à la lettre les recommandations de la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Note : La tubulure à perfusion comprise dans les trousses de Xyntha (Xyntha avec fiole et Xyntha Solofuse) ne renferme pas de DEHP.

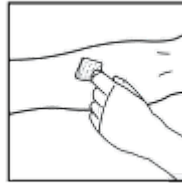
Trousse Xyntha avec fiole

Vous devriez injecter Xyntha selon les instructions de votre médecin ou de votre infirmière pour l'hémophilie. Une fois que vous avez appris à faire une perfusion, vous pouvez suivre les directives de ce dépliant.

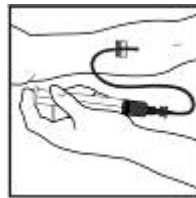
Lavez-vous toujours les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Durant l'injection, assurez-vous que le produit reste exempt de microbes.

Xyntha doit être administré avec la seringue de diluant fournie ou une seule seringue Luer Lock stérile, jetable, en plastique. De plus, la solution doit être prélevée de la fiole avec l'adaptateur fourni.

1. Fixez la seringue à l'embout Luer de la tubulure à perfusion fournie et faites une ponction veineuse comme votre médecin ou votre infirmière pour l'hémophilie vous l'a montré.
2. Posez un garrot et préparez le point d'injection en frottant bien la peau avec un tampon d'alcool fourni dans la trousse.



3. Introduisez l'aiguille de la tubulure à perfusion dans une veine et enlevez le garrot. Perfusez la solution reconstituée Xyntha en plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance.



4. Après l'administration de Xyntha, enlevez le nécessaire à perfusion et jetez-le. La quantité de médicament qui reste dans le nécessaire à perfusion ne nuira pas au traitement. Jetez dans un contenant prévu à cette fin toute la solution inutilisée, la ou les fioles vides, les aiguilles et les seringues utilisées, car ces articles sont susceptibles d'être dangereux pour les autres s'ils ne sont pas manipulés avec soin.

Vous devriez prendre en note le numéro de lot du produit chaque fois que vous utilisez Xyntha. Le numéro de lot est indiqué sur l'étiquette de la fiole. L'étiquette détachable de la fiole peut servir à consigner le numéro de lot.

Vu l'absence d'études de compatibilité, la solution reconstituée Xyntha ne doit pas être administrée dans la même tubulure ni le même contenant que d'autres produits médicinaux. Les éléments de la trousse de perfusion fournis dans la boîte sont compatibles avec Xyntha pour son administration.

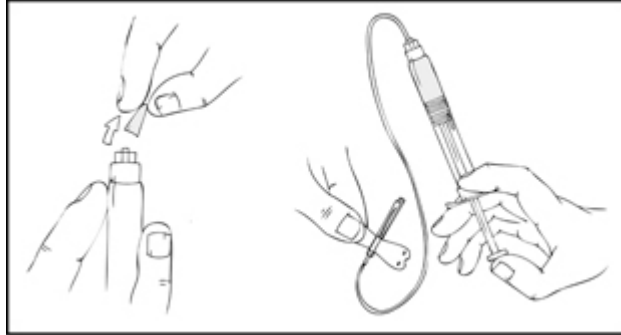
Comme la solution reconstituée Xyntha ne contient aucun agent de conservation, elle doit être utilisée moins de 3 heures après la reconstitution.

Trousse Xyntha Solofuse

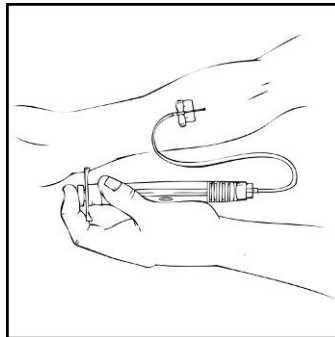
Xyntha Solofuse est administré par perfusion intraveineuse après la reconstitution du lyophilisat avec le diluant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %). La poudre Xyntha et le diluant sont tous deux fournis dans la seringue à double compartiment. Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent.

En général, pour administrer Xyntha présenté en seringue à double compartiment, il faut se servir de la tubulure à perfusion comprise dans la trousse.

1. Retirez le capuchon protecteur bleu de la seringue Solofuse et fixez solidement la tubulure à perfusion fournie dans la trousse Xyntha Solofuse à l'extrémité de la seringue.



2. Posez un garrot et préparez le point d'injection en frottant bien la peau avec un tampon d'alcool fourni dans la trousse.
3. Retirez le capuchon de l'aiguille et faites une ponction veineuse. Introduisez l'aiguille de la tubulure à perfusion dans une veine et enlevez le garrot. Perfusez la solution reconstituée Xyntha en plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance du patient. Comme toujours dans le cas d'une administration intraveineuse, vérifiez si l'aiguille est bien placée dans la veine.



La solution reconstituée Xyntha ne doit pas être administrée dans la même tubulure ni le même contenant que d'autres produits médicinaux.

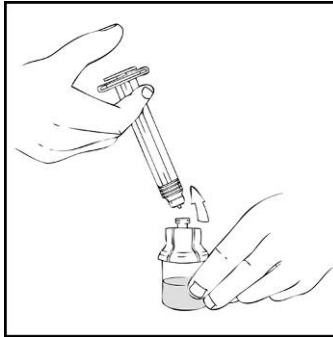
4. Après l'administration de Xyntha, enlevez le nécessaire à perfusion et jetez-le. La quantité de médicament qui reste dans le nécessaire à perfusion ne nuira pas au traitement.

Note : Jetez toute la solution inutilisée, la seringue Solofuse vide et les autres fournitures médicales usagées dans un contenant spécialement conçu pour les déchets médicaux qui pourraient être dangereux pour autrui s'ils ne sont pas manipulés avec soin.

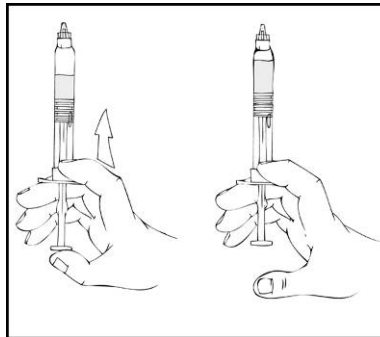
Emploi combiné d'une trousse Xyntha avec fiole et d'une trousse Xyntha Solofuse

Les instructions qui suivent concernent l'emploi combiné d'une seule trousse Xyntha avec fiole et d'une seule trousse Xyntha Solofuse.

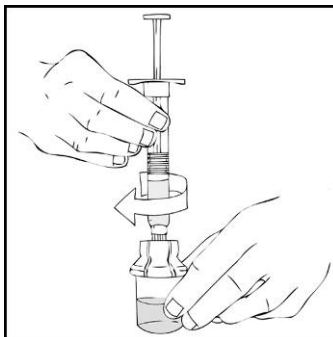
1. Reconstituez le contenu de la fiole Xyntha selon les instructions fournies dans la trousse Xyntha avec fiole. Laissez la solution reconstituée dans la fiole et l'adaptateur bien en place sur la fiole, mais enlevez la seringue vide de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



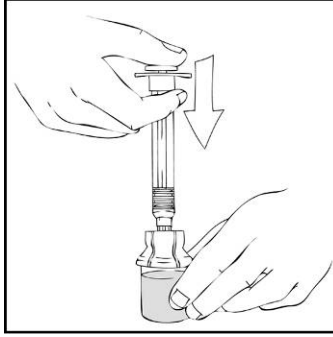
2. Reconstituez la solution Xyntha Solofuse selon les instructions fournies dans la trousse Xyntha Solofuse, sans oublier d'enlever la majeure partie de l'air qui se trouve dans le compartiment de la solution reconstituée.



3. Retirez le capuchon protecteur bleu de la seringue Solofuse, puis vissez la seringue Solofuse à l'adaptateur de la fiole de Xyntha; pour ce faire, insérez l'extrémité de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur, tout en poussant et en tournant fermement la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le raccord soit solide.

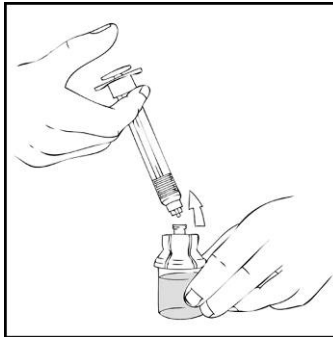


4. Enfoncez lentement le piston de la seringue pour injecter tout le contenu de celle-ci dans la fiole de Xyntha. Il se peut que le piston recule légèrement lorsque vous le relâchez.

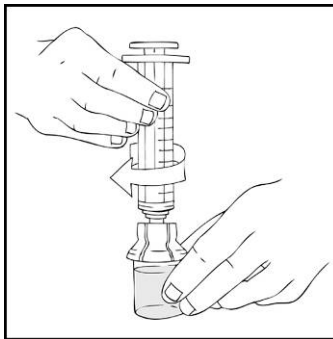


5. Enlevez la seringue Solofuse vide de l'adaptateur et jetez-la.

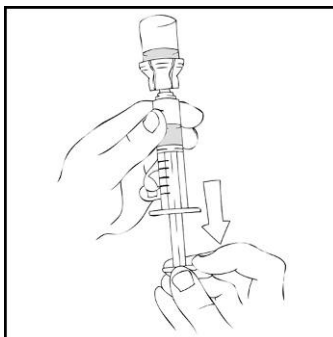
Note : Si la seringue tourne sans se détacher de l'adaptateur, saisissez-la par le col (partie blanche) et tournez.



6. Fixez une seringue Luer Lock stérile de 10 cc ou plus à l'adaptateur de la fiole. Vous devrez peut-être injecter un peu d'air dans la fiole pour faciliter l'aspiration du contenu.



7. Retournez la fiole et aspirez lentement la solution dans la seringue.



8. Enlevez la seringue de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jetez la fiole sans retirer l'adaptateur.

9. Fixez la tubulure à perfusion à la seringue Luer Lock tel qu'indiqué (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Note : Jetez toute la solution inutilisée, la seringue Xyntha Solofuse vide et les autres fournitures médicales usagées dans un contenant spécialement conçu pour les déchets médicaux qui pourraient être dangereux pour autrui s'ils ne sont pas manipulés avec soin.

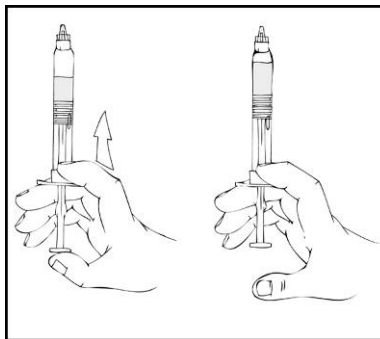
Reconstitution de plusieurs seringues Xyntha Solofuse et transfert de leur contenu dans une seringue Luer Lock de 10 cc ou plus

Les instructions qui suivent concernent l'emploi de plusieurs trousse Xyntha Solofuse avec une seringue Luer Lock de 10 cc ou plus.

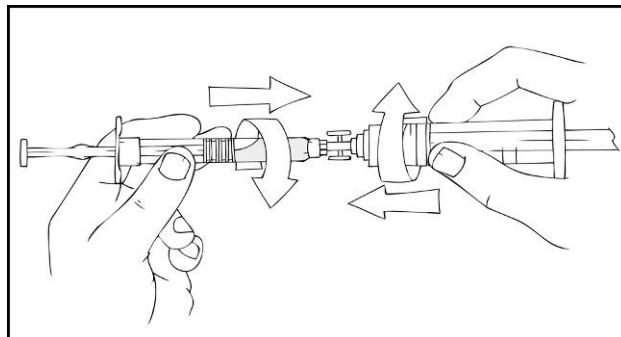
Note : Les raccords Luer pour joindre deux seringues bout à bout ne sont pas fournis dans les trousse. Il faut aviser les patients de communiquer avec Pfizer pour savoir comment se procurer ces raccords.

1. Reconstituez le contenu de toutes les seringues Solofuse en suivant les instructions présentées plus haut (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

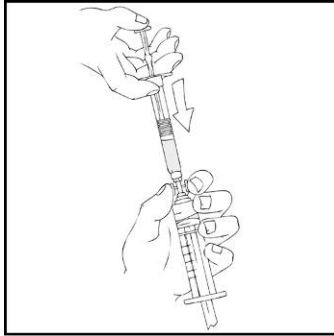
Tout en tenant la seringue Xyntha Solofuse à la verticale, enfoncez lentement le piston jusqu'à ce qu'une bonne partie de l'air qui se trouve dans le compartiment de la solution en sorte, mais sans l'enlever complètement.



2. Retirez de son emballage le raccord Luer servant à joindre deux seringues bout à bout.
3. Vissez une seringue Luer Lock stérile de 10 cc ou plus dans l'une des ouvertures du raccord Luer; enlevez ensuite le capuchon protecteur bleu de la seringue Solofuse, puis vissez la seringue Solofuse dans l'autre ouverture du raccord.



4. En tenant cet assemblage à la verticale, avec la seringue Solofuse sur le dessus, enfoncez lentement le piston de la seringue Solofuse jusqu'à ce que son contenu se soit déversé dans la seringue Luer Lock.



5. Retirez la seringue Solofuse, maintenant vide, et répétez les étapes 3 et 4 ci-dessus avec toutes les seringues Solofuse contenant du produit reconstitué.
6. Retirez le raccord Luer de la seringue Luer Lock et vissez la seringue Luer Lock dans la tubulure à perfusion tel que décrit (**voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Note : Jetez toute la solution inutilisée, la seringue Xyntha Solofuse vide et les autres fournitures médicales usagées dans un contenant spécialement conçu pour les déchets médicaux qui pourraient être dangereux pour autrui s'ils ne sont pas manipulés avec soin.

4.5 Dose omise

Prenez votre prochaine dose sans tarder et poursuivez le traitement aux intervalles indiqués par votre médecin. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

5 SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'a été signalé en rapport avec les facteurs VIII de coagulation recombinants.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Fioles unidoses contenant 250, 500, 1000 ou 2000 UI	Chlorure de calcium dihydraté (1 mg/fiole ou seringue à double compartiment préremplie), L-histidine (6 mg/fiole ou seringue à double compartiment préremplie), polysorbate 80 (0,4 mg/fiole ou seringue à double compartiment préremplie), chlorure de sodium (72 mg/fiole ou seringue à double compartiment préremplie) [après la reconstitution avec le diluant], saccharose (12 mg/fiole ou seringue à double compartiment préremplie).
	Seringues unidoses à double compartiment, préremplies, contenant 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI	

Trousse Xyntha avec fiole

Le facteur antihémophilique recombinant Xyntha se présente sous forme de lyophilisat, fourni en trousse qui contiennent une fiole à usage unique dont la teneur nominale est de 250, 500, 1000 ou 2000 UI. L'activité réelle en facteur VIII est indiquée en UI sur l'étiquette de chaque fiole.

Chaque trousse de facteur antihémophilique recombinant Xyntha contient également : une seringue préremplie de diluant (4 mL de chlorure de sodium à 0,9 %), un piston pour la seringue, un adaptateur pour la fiole, un nécessaire à perfusion stérile, deux tampons imbibés d'alcool, un pansement adhésif, une compresse de gaze et une notice d'emballage.

Seringue Xyntha Solofuse

Le facteur antihémophilique recombinant Xyntha se présente sous forme de lyophilisat, fourni en trousse qui contiennent une seringue à double compartiment préremplie. L'un des compartiments renferme le lyophilisat, à une teneur nominale de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI, et l'autre compartiment renferme 4 mL de chlorure de sodium à 0,9 % servant à reconstituer la solution. L'activité réelle en facteur VIII est indiquée en UI sur l'étiquette de chaque seringue.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Il est recommandé de prendre en note le numéro de lot du produit chaque fois que Xyntha est administré à un patient, si c'est possible.

Cancérogenèse et mutagenèse

Xyntha s'est avéré ne pas être mutagène dans le test du micronoyau chez la souris. On n'a réalisé aucune autre étude de mutagenèse ni recherche sur le pouvoir carcinogène ou l'altération de la fertilité ou du développement foetal.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'a été menée.

Système immunitaire

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) chez des patients recevant des facteurs VIII est un phénomène bien connu. Les inhibiteurs apparaissent le plus souvent au début du traitement de patients non traités auparavant, mais ils ont aussi été observés chez des patients qui avaient reçu de grandes quantités de facteur VIII. Les patients qui prennent un facteur VIII de coagulation, y compris Xyntha, doivent être surveillés périodiquement au cas où un inhibiteur du facteur VIII apparaîtrait. Chez les patients ayant des inhibiteurs (surtout lorsque le titre d'inhibiteurs est élevé, soit supérieur à 5 unités Bethesda [UB]/mL), le traitement par le facteur VIII pourrait ne pas être efficace, et il y a lieu d'envisager d'autres traitements. En outre, si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur prévue ou si l'hémorragie n'est pas enrayée par une dose adéquate, il faut rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Ces patients devraient être adressés à des professionnels de la santé expérimentés dans la prise en charge des hémophiles.

Hypersensibilité

Comme tel est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les patients doivent être informés des premiers signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité, entre autres : éruptions urticariennes (éruptions prurigineuses), urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante et hypotension.

En cas de réaction allergique ou anaphylactique, il faut cesser immédiatement l'administration de Xyntha et instaurer un traitement médical approprié, par exemple celui de l'état de choc. Il faut avertir les patients d'arrêter de prendre le produit et de communiquer avec leur professionnel de la santé pour l'hémophilie ou de recourir immédiatement à des soins médicaux d'urgence, selon la nature et la gravité de la réaction, si de tels symptômes se manifestent.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Étant donné que l'hémophilie A touche rarement des femmes, on n'a aucune expérience sur l'administration de facteur VIII durant la grossesse. Xyntha ne devrait être administré à une femme enceinte que si les avantages l'emportent sur les risques.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Xyntha n'a pas fait l'objet d'études animales sur la reproduction et l'allaitement. Xyntha ne devrait être administré à une femme qui allaite que si les avantages l'emportent sur les risques.

7.1.3 Enfants

Xyntha convient au traitement des enfants de tout âge, y compris les nouveau-nés.

Des données cliniques issues d'études cliniques complétées sur le moroctocog alfa (AF-CC) menées chez des patients préalablement traités (PPT) (Xyntha : n = 51, 46 patients âgés de moins de 6 ans et 19 patients âgés de 6 à < 16 ans) ont révélé que la marge d'innocuité de Xyntha était comparable à celle de son prédécesseur, le moroctocog alfa (ReFacto). Les premières études d'innocuité et d'efficacité ont porté sur des enfants et des adolescents préalablement traités (âgés de 7 à 18 ans, n = 98) de même que des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants non préalablement traités (âgés de 0 à 52 mois, n = 101).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les essais cliniques de Xyntha n'ont pas porté sur assez de sujets de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. Les autres rapports d'expérience clinique avec les produits à base de facteur VIII ne font pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. La dose d'un patient âgé, comme de tout patient recevant Xyntha, doit être individualisée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les vomissements sont l'effet indésirable qui est apparu le plus souvent pendant le traitement, la fréquence étant exprimée en taux de manifestations par perfusion. La plupart des effets indésirables signalés étaient d'une intensité légère ou modérée.

De plus, comme tel est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les manifestations des réactions d'hypersensibilité comprennent : éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur VIII peuvent apparaître chez les hémophiles A. Quel que soit le facteur VIII de coagulation administré, **les patients doivent être surveillés au cas où un inhibiteur apparaîtrait**; le cas échéant, il faut en mesurer le titre en unités Bethesda en employant la méthode Bethesda classique ou la méthode Bethesda-Nijmegen. L'apparition d'anticorps neutralisants peut se traduire par une réponse clinique insuffisante ou une activité plasmatique du facteur VIII plus basse que prévu. Dans un tel cas, il est recommandé de consulter un centre spécialisé pour l'hémophilie.

Des rapports d'essais cliniques et de pharmacovigilance ont fait état d'un manque d'effet, surtout chez des patients traités à des fins prophylactiques. On a observé ce manque d'effet ou une faible récupération du facteur VIII chez des patients présentant des inhibiteurs et chez des patients qui n'en présentaient aucun signe. Le manque d'effet se traduisait par un saignement dans une articulation cible, un saignement dans une nouvelle articulation, un autre genre de saignement ou la sensation subjective qu'un nouveau saignement commençait. Pour assurer une réponse thérapeutique appropriée, il est important D'INDIVIDUALISER LA DOSE ET DE SURVEILLER le patient, en particulier au début du traitement par Xyntha (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

S'il survient une réaction susceptible d'être due à l'administration de Xyntha, la perfusion doit être ralentie ou interrompue, en fonction de la réponse du patient.

8.2 Effets indésirables 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 y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Système, appareil ou organe (trouble)	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 %)	Peu fréquent (≥ 0,1 % et < 1 %)	Rare (≥ 0,01 % et < 0,1 %)	Très rare (< 0,01 %)
Troubles du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles cardiaques					Angine de poitrine, tachycardie, palpitations*
Épreuves de laboratoire				Augmentation des anticorps anti-IgG de souris (ReFacto seulement), augmentation des titres d'anticorps anti-FVIII, augmentation des titres d'anticorps anti-CHO	Hausse du taux de CPK, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase*, hausse du taux de bilirubine
Troubles du système nerveux				Céphalées, étourdissements	Neuropathie périphérique* Somnolence, altération du goût
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Diminution de l'appétit
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				Arthralgie	Myalgie
Troubles vasculaires				Hémorragie, hématome	Bouffées vasomotrices*, thrombophlébite*, hypotension, vasodilatation
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				Toux	Dyspnée
Troubles gastro-intestinaux				Vomissements*, nausées, diarrhée, douleur abdominale	

Système, appareil ou organe (trouble)	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 %)	Peu fréquent (≥ 0,1 % et < 1 %)	Rare (≥ 0,01 % et < 0,1 %)	Très rare (< 0,01 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				Éruption	Prurit, urticaire, hyperhidrose
Troubles généraux et réactions au point d'administration				Pyrexie, frissons, réaction au point d'insertion du cathéter	Asthénie, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection*
Inhibition du facteur VIII†	Inhibition du FVIII chez des PNPT	Inhibition du FVIII chez des PPT			

Le calcul de la fréquence des effets indésirables est fondé sur le nombre de manifestations par perfusion.

** Le total de ces effets indésirables a été établi à partir des manifestations indésirables et des manifestations liées à l'hémophilie survenues dans l'ensemble des études, sans égard au lien avec le médicament à l'étude.*

Le total de tous les autres effets indésirables a été établi pour l'ensemble des études d'après le nombre de manifestations indésirables liées au médicament à l'étude et de manifestations liées à l'hémophilie SEULEMENT.

Pour ce qui est du calcul de la fréquence des effets indésirables dans le cas de patients qui reçoivent une perfusion continue en contexte périopératoire, toute journée où l'on administre une perfusion continue est considérée comme une seule perfusion.

† Pour ce qui est de la désignation « inhibition du facteur VIII », la fréquence des effets indésirables est exprimée par patient.

Pendant un essai clinique (étude 301), des inhibiteurs sont apparus pendant le traitement par Xyntha produit selon l'ancien procédé chez 32 patients non préalablement traités sur 101 (32 %) : 16 patients sur 101 (16 %) présentaient un titre > 5 unités Bethesda (UB) et 16 patients sur 101 (16 %), un titre ≤ 5 UB. Chez ces patients, le nombre médian de jours d'exposition avant l'apparition d'un inhibiteur était de 12 jours (extrêmes : 3-49 jours). Sur les 16 patients au titre élevé (dits « forts répondeurs »), 15 ont reçu un traitement d'induction de tolérance immunitaire. Onze (11) de ces patients avaient un titre < 0,6 UB selon la dernière mesure faite après le traitement d'induction. Un tel traitement a également été entrepris chez 10 des 16 patients au titre faible (≤ 5 UB), dits « faibles répondeurs », et 9 d'entre eux avaient un titre < 0,6 UB au moment de la dernière mesure. Le traitement d'induction de tolérance immunitaire avait donc une efficacité de 80 % (20/25) chez l'ensemble des patients, de 73 % chez les forts répondeurs et de 90 % chez les faibles répondeurs. Cinq (5) des 6 faibles répondeurs qui n'ont pas reçu de traitement d'induction présentaient également un titre < 0,6 UB à la dernière mesure.

Dans le cadre d'un essai clinique évaluant l'efficacité de Xyntha produit selon l'ancien procédé dans le traitement des hémorragies, un titre élevé d'inhibiteur est apparu chez un patient sur 113 (0,9 %) qui avaient été fortement traités au préalable. L'apparition d'un inhibiteur chez ce patient coïncidait avec l'apparition d'une gammopathie monoclonale d'une importance incertaine. Un laboratoire local a remarqué que ce patient présentait un faible titre d'inhibiteur au bout de 98 jours d'exposition, et le laboratoire central a confirmé un titre de 2 UB au bout de 113 jours d'exposition. Après 18 mois de

traitement continu par Xyntha, son titre d'inhibiteur s'est élevé à près de 13 UB, et une hémorragie n'a pas répondu au traitement par Xyntha.

Dans une étude pivot de phase 3 durant laquelle des patients préalablement traités (PPT) pour l'hémophilie A ont reçu Xyntha pour la prophylaxie régulière ou un traitement à la demande, 94 sujets ont reçu au moins une dose de Xyntha pour un total de 6775 perfusions. Pour cette étude, l'incidence d'apparition d'inhibiteurs du FVIII de Xyntha était le principal critère d'évaluation de l'innocuité. Deux cas d'apparition transitoire de faibles titres d'inhibiteurs ont été observés chez ces 94 patients (2,1 %). Les résultats de cette étude (des inhibiteurs ayant été observés chez 2 sujets sur 94, 89 avaient accumulé au moins 50 jours d'exposition à Xyntha) ont été utilisés dans une analyse statistique bayésienne pour mettre à jour les résultats notés chez des PPT lors d'études accessoires antérieures sur Xyntha. D'après cette analyse bayésienne, le taux d'inhibiteur de Xyntha dans la population (le véritable taux) était inférieur à la limite acceptable prédéterminée (soit 4,4 %), la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du taux d'inhibiteur véritable étant de 4,07 %.

Dans une étude pivot de phase 3 menée en prophylaxie périopératoire chez des patients atteints d'hémophilie A (étude 311), on a relevé un cas de titre faible mais persistant d'inhibiteur et un cas où des résultats faussement positifs indiquant la présence d'inhibiteurs ont été observés de façon transitoire.

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'augmentation des titres d'anticorps anti-FVIII en l'absence d'inhibiteurs ont été observés lors des épreuves de laboratoire. Dans une étude menée chez des PPT par Xyntha pour la prévention et le traitement réguliers des épisodes hémorragiques (étude 310) et dans une étude menée chez des PPT pour la prophylaxie périopératoire (étude 311), 1 patient sur 94 (1 %) et 1 patient sur 30 (3 %), respectivement, ont développé des anticorps anti-FVIII; ces patients n'ont toutefois pas développé d'inhibiteurs. La portée clinique de ces anticorps en l'absence d'inhibiteurs est incertaine.

Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des PPT recevant Xyntha pour la prévention et le traitement réguliers des épisodes hémorragiques, 3 patients sur 110 (3 %) dans les études 306 et 307 – mais aucun patient sur 94 (0 %) dans l'étude 310 – ont présenté une augmentation des titres d'anticorps anti-CHO (anticorps dirigés contre les cellules d'ovaire de hamster chinois, la lignée cellulaire qui est la source du facteur VIII de Xyntha) lors des épreuves de laboratoire, sans effet clinique apparent. Lors d'une étude sur Xyntha en prophylaxie périopératoire (étude 311), 1 patient sur 30 (3 %) a connu une hausse du titre d'anticorps anti-CHO. Au total, 20 PPT sur 113 (18 %) qui recevaient Xyntha produit selon l'ancien procédé (étude 300) ont présenté une augmentation des titres d'anticorps anti-CHO (anticorps dirigés contre les cellules d'ovaire de hamster chinois, la lignée cellulaire qui est la source du facteur VIII de Xyntha) lors des épreuves de laboratoire, sans effet clinique apparent.

Xyntha peut contenir d'infimes quantités de protéines de hamster. L'apparition d'anticorps dirigés contre ces protéines a été observée au cours d'études cliniques, mais elle n'avait pas de conséquences cliniques.

8.2.1 Effets indésirables observés dans le cadre d'études cliniques – Enfants

Lors d'une étude clinique (étude 313) menée chez les enfants (âgés de 6 mois à < 16 ans) préalablement traités (≥ 20 jours d'exposition) atteints d'hémophilie A (FVIII:C ≤ 2 %), deux titres faibles d'inhibiteurs du facteur VIII, silencieux sur le plan clinique, ont été détectés durant l'étude chez 49 patients présentant un risque d'apparition d'inhibiteur.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des rapports spontanés de pharmacovigilance ont fait état de l'apparition de titres élevés d'inhibiteur chez des patients préalablement traités.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses de Xyntha n'ont pas fait l'objet d'une étude formelle. Aucune interaction entre Xyntha et d'autres produits médicinaux n'est connue.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Xyntha, un facteur VIII de coagulation recombinant, est une glycoprotéine de masse moléculaire d'environ 170 000 Da, formée de 1438 acides aminés et dépourvue du domaine B (non nécessaire à l'activité coagulante). Cette substance produite par génie génétique présente des caractéristiques fonctionnelles comparables à celles du facteur VIII endogène. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant l'activation du facteur X. Le facteur X activé transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme à son tour le fibrinogène en fibrine, qui forme un caillot insoluble.

Dans le complexe formé du facteur VIII et du facteur Willebrand, les deux molécules ont des fonctions physiologiques distinctes. Chez le sujet hémophile, le facteur VIII perfusé se lie au facteur Willebrand dans la circulation sanguine du patient.

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au chromosome X, causé par un déficit en facteur VIII:C, qui entraîne des hémorragies dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou à la suite de blessures par accident ou d'interventions chirurgicales. L'activité du facteur VIII étant très faible chez les hémophiles A. L'administration de Xyntha augmente les taux plasmatiques de facteur VIII et peut temporairement corriger le déficit de coagulation de ces patients.

10.2 Pharmacodynamie

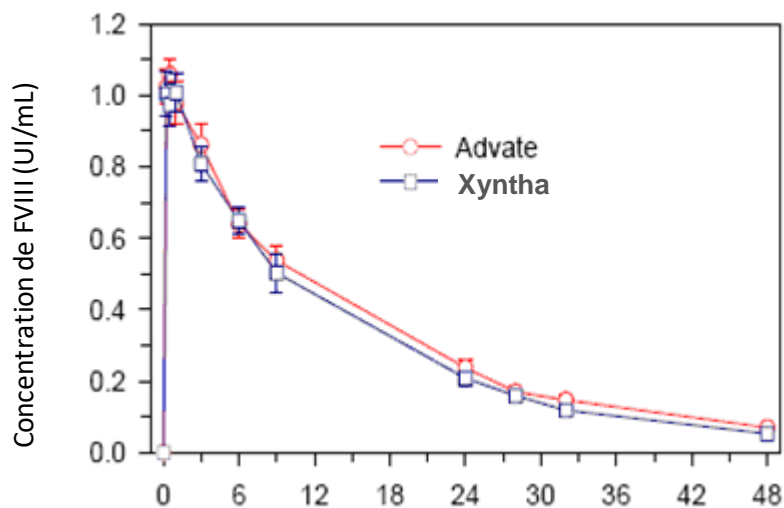
Le facteur VIII est le facteur de coagulation déficitaire des patients atteints d'hémophilie A. L'administration du facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) Xyntha augmente les taux plasmatiques de facteur VIII et peut temporairement corriger le déficit de coagulation de ces patients.

10.3 Pharmacocinétique

Dosage chronométrique en un temps

Lors d'une étude pivot croisée de pharmacocinétique, Xyntha s'est avéré bioéquivalent à un autre facteur VIII recombinant (rFVIII, Advate®) chez 30 patients préalablement traités (PPT) (≥ 12 ans), selon le dosage chronométrique en un temps. Le rapport entre la moyenne géométrique, par la méthode des moindres carrés, de la valeur K, de la SSC_t et de la SSC_∞ de Xyntha et d'Advate® était respectivement de 100 %, de 89,8 % et de 88,0 %. Les intervalles de confiance à 90 % de ces rapports entre la moyenne géométrique de Xyntha et celle d'Advate® se situaient dans l'intervalle de 80 % à 125 %, ce qui démontre la bioéquivalence de Xyntha et d'Advate®.

Figure 1 : Comparaison entre Xyntha et Advate



Dans le cadre de la même étude, les paramètres pharmacocinétiques de Xyntha ont été déterminés au départ et par la suite chez 25 PPT (≥ 12 ans) après l'administration répétée de Xyntha pendant six mois. Au départ, après une seule perfusion intraveineuse de 50 UI/kg de Xyntha en 2 minutes, l'activité coagulante de FVIII (FVIII:C) dans le plasma a monté en flèche, avec une C_{max} moyenne (\pm ET) de 1,12 (\pm 0,19) UI/mL. La baisse de FVIII:C qui a suivi présentait les caractéristiques d'une distribution biphasique. Durant la phase initiale, l'activité a diminué à une vitesse compatible avec une distribution relativement rapide, mais limitée dans l'espace extravasculaire. Le volume de distribution moyen (\pm ET) à l'équilibre était de 65,1 (\pm 35,1) mL/kg. Durant la phase terminale, le déclin de FVIII:C était plus lent que durant la phase initiale, avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne (\pm ET) de 11,8 (\pm 5,1) heures. Un profil pharmacocinétique comparable a été observé après son administration répétée pendant six mois. Le rapport entre les moyennes géométriques, par la méthode des moindres carrés, de la récupération, de la SSC_t et de la SSC_∞ de Xyntha obtenues après six mois et au départ était respectivement de 107 %, de 100 % et de 104 %. Aucune variation des paramètres pharmacocinétiques de Xyntha en fonction du temps n'a été observée (tableau 3).

TABEAU 3 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS DU FACTEUR VIII CHEZ 25 PPT APRÈS LA PERFUSION RAPIDE DE XYNTHA À LA DOSE DE 50 UI/kg

Paramètre	C _{max} (UI/mL)	SSC _T (h·UI/mL)	Demi- vie (h)	SSC _∞ (h·UI/mL)	Clairance (mL/h/kg)	Temps moyen de séjour (h)	V _{éq} (mL/kg)	Récupération (UI/dL/UI/kg)
Au départ								
Moyenne	1,12	13,3	11,8	14,2	4,21	16,3	65,1	2,23
ET	0,19	5,2	5,1	5,5	2,08	5,9	35,1	0,39
Min.	0,59	4,1	6,4	4,7	2,00	7,9	34,8	1,19
Max.	1,41	23,6	33,9	25,0	10,63	40,0	195,1	2,83
À 6 mois								
Moyenne	1,24	13,3	11,8	15,0	4,04	19,5	67,4	2,47
ET	0,42	6,7	6,2	7,5	1,87	16,1	32,6	0,84
Min.	0,65	5,0	5,8	5,3	1,19	7,6	18,5	1,29
Max.	2,60	41,0	32,6	14,8	9,45	89,2	168,8	5,20
Abréviations : C _{max} : concentration maximale; ET : écart type; PPT : patients préalablement traités; SSC _∞ : surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à l'infini; SSC _t : surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à la dernière concentration mesurable; V _{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre								

Dans le cadre d'une étude pivot de phase 3 (étude 311) sur Xyntha en prophylaxie périopératoire, on a évalué la pharmacocinétique de Xyntha au cours de la prise en charge périopératoire de patients atteints d'hémophilie A devant subir une intervention majeure. Lors de la visite initiale, tous les patients ont reçu une dose unique d'environ 50 UI/kg. À l'aide d'une méthode validée de dosage chromométrique en un temps, des échantillons de plasma ont été analysés afin de déterminer l'activité plasmatique du facteur VIII. On dispose de données sur le taux de récupération pour 30 patients au total; la valeur K moyenne (\pm erreur-type [E-T]) était de 2,11 (\pm 0,43) UI/dL par UI/kg, et le taux de récupération moyen (\pm E-T) in vivo était de 101,0 % (\pm 20 %).

Dosage chromogénique

L'activité indiquée sur l'étiquette de Xyntha produit selon l'ancien procédé était déterminée à l'aide du dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne et de l'étalon interne de Pfizer pour l'activité du facteur VIII recombinant, qui avait été étalonné par rapport à l'étalon international de l'OMS au moyen du dosage chromogénique.

Lors d'une étude pharmacocinétique croisée, réunissant 18 patients préalablement traités et basée sur le dosage chromogénique, la demi-vie plasmatique moyenne de Xyntha produit selon l'ancien procédé était de 14,8 \pm 5,6 heures (extrêmes : 7,6-28,5 heures), ce qui ne représente pas une différence statistiquement significative par rapport à un facteur antihémophilique humain dérivé du plasma (FAHdp), dont la demi-vie moyenne était de 13,7 \pm 3,7 heures (extrêmes : 8,8-25,1 heures). La récupération différentielle moyenne (valeur K) de Xyntha produit selon l'ancien procédé, dans le plasma était de 2,4 \pm 0,4 UI/dL par UI/kg (extrêmes : 1,9-3,3 UI/dL par UI/kg). Elle était comparable à celle observée avec le FAHdp, soit 2,3 \pm 0,3 UI/dL par UI/kg (extrêmes : 1,7-2,9 UI/dL par UI/kg).

Dans le cadre d'autres études cliniques menées sur Xyntha produit selon l'ancien procédé, les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés avec la méthode chromogénique chez des patients préalablement traités (PPT) et des patients non préalablement traités (PNPT). Chez les PPT (n = 101; âge médian de 26 ± 12 ans), Xyntha produit selon l'ancien procédé présentait une récupération de 2,4 ± 0,4 UI/dL par UI/kg (extrêmes : 1,1 à 3,8 UI/dL par UI/kg) à la semaine 0. D'après les valeurs mesurées pendant 4 années de traitement (mois 3 [n = 90], mois 6 [n = 87], mois 12 [n = 88], mois 24 [n = 70], mois 36 [n = 64] et mois 48 [n = 52]), la récupération différentielle moyenne était reproductible et variait de 2,3 à 2,5 UI/dL par UI/kg. Les profils pharmacocinétiques du départ et du mois 12 étaient évaluables pour un sous-groupe de 37 sujets d'étude. Les intervalles de confiance à 90 % des rapports entre les valeurs moyennes de SSC_T, de SSC_∞ et de valeur K obtenues après 12 mois et au départ se situaient aisément dans l'intervalle de bioéquivalence de 80 % à 125 %, ce qui démontre la stabilité de ces paramètres pharmacocinétiques pendant 1 an. Chez les PNPT (n = 59; âge médian de 10 ± 8,3 mois), Xyntha produit selon l'ancien procédé présentait une récupération moyenne de 1,5 ± 0,6 UI/dL par UI/kg (extrêmes : 0,2 à 2,8 UI/dL par UI/kg) à la semaine 0. La récupération différentielle moyenne des PNPT était stable dans le temps (5 visites échelonnées sur 2 ans) et variait de 1,5 à 1,8 UI/dL par UI/kg de Xyntha produit selon l'ancien procédé. Avec un modèle de pharmacocinétique de population et les données de 44 PNPT, on a estimé que la demi-vie moyenne de Xyntha produit selon l'ancien procédé était de 8,0 ± 2,2 heures chez les PNPT.

TABLEAU 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens du facteur VIII chez 37 PPT ayant des profils pharmacocinétiques au départ et 12 mois plus tard, après la perfusion rapide de Xyntha produit selon l'ancien procédé, à la dose de 50 UI/kg

Paramètre	C _{max} (UI/mL)	SSC _T (h•UI/mL)	Demi- vie (h)	SSC _∞ (h•UI/mL)	Clairance (mL/h/kg)	Temps moyen de séjour (h)	V _{éq} (mL/kg)	Valeur K (UI/dL/UI/kg)
Au départ								
Moyenne	1,17	13,6	10,6	15,4	3,53	15,0	50,9	2,34
ET	0,24	3,4	2,5	4,5	1,03	3,4	13,0	0,49
Min.	0,55	6,0	6,8	7,6	1,78	9,8	36,9	1,10
Max.	1,90	21,1	17,2	28,1	6,60	24,7	99,0	3,80
						Temps moyen de séjour (h)		
Paramètre	C _{max} (UI/mL)	SSC _T (h•UI/mL)	Demi- vie (h)	SSC _∞ (h•UI/mL)	Clairance (mL/h/kg)	Temps moyen de séjour (h)	V _{éq} (mL/kg)	Valeur K (UI/dL/UI/kg)
Mois 12								
Moyenne	1,20	14,0	11,4	16,5	3,37	16,1	51,1	2,40
ET	0,29	4,7	3,5	5,7	1,08	4,6	11,4	0,58
Min.	0,84	7,8	6,6	8,8	1,49	9,7	21,3	1,67
Max.	2,31	32,4	20,1	33,5	5,66	27,8	83,2	4,61

Abréviations : C_{max} : concentration maximale; ET : écart type; SSC_∞ : surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à l'infini; SSC_T : surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à la dernière concentration mesurable; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre

Populations particulières et états pathologiques – Enfants

Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez 9 enfants, dont 4 sont âgés de 14 ou 15 ans, qui font également partie du sommaire des adultes ci-dessus, et 5 sont âgés entre 3,7 et 5,8 ans au moment de l'administration de Xyntha. Par comparaison aux adultes, la demi-vie du facteur VIII après l'administration de Xyntha est moins longue chez les enfants et la clairance (en fonction du poids corporel), environ 40 % plus élevée chez les enfants.

TABLEAU 5 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU FVIII (MOYENNE ± ET) CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A PRÉALABLEMENT TRAITÉS, APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 50 UI/KG DE XYNTHA

Paramètre	Nombre de sujets (n = 5)	Adolescents (n = 4)
Âge [(min-max) années]	3,7-5,8	14-15
C _{max} (UI/mL)	0,78 ± 0,34	0,97 ± 0,21
SSC _∞ (h·UI*/mL)	12,2 ± 6,50	8,5 ± 4,0
t _½ (h)	8,3 ± 2,7	6,9 ± 2,4
Cl (mL/h/kg)	6,29 ± 4,87	6,62 ± 2,16
V _{éq} (mL/kg)	66,9 ± 55,6	67,1 ± 13,6
Récupération (UI/dL/UI/kg)	1,52 ± 0,69	1,95 ± 0,41

Abréviations : Cl : clairance; C_{max} : concentration maximale; SSC_∞ : surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à l'infini; t_½ : demi-vie terminale; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Trousse Xyntha avec fiole

Le facteur antihémophilique recombinant Xyntha doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Xyntha en fiole peut aussi être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 3 mois. La seringue de diluant doit être conservée entre 2 et 25 °C et ne doit pas être utilisée après la date d'expiration du produit pharmaceutique Xyntha. Le patient doit écrire, dans l'espace prévu sur la boîte, la date à laquelle le produit est mis à la température ambiante. Après avoir été conservé à la température ambiante, le produit peut être remis au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration. Ne pas conserver la fiole de Xyntha à la température ambiante, puis la remettre au réfrigérateur plus d'une fois. Ne pas utiliser Xyntha en fiole après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

Seringue Xyntha Solofuse

Le facteur antihémophilique recombinant Xyntha doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Xyntha en seringue Solofuse peut aussi être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 3 mois. Le patient doit écrire, dans l'espace prévu sur la boîte, la date à laquelle le produit est mis à la température ambiante. Après avoir été conservé à la température

ambiante, le produit peut être remis au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration. Ne pas conserver Xyntha à la température ambiante puis le remettre au réfrigérateur plus d'une fois. Ne pas utiliser Xyntha en seringue Solofuse après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

Trousse Xyntha avec fiole

Produit reconstitué : La solution reconstituée peut être conservée à la température ambiante avant d'être administrée. Comme le produit ne contient aucun agent de conservation, il doit être utilisé en moins de 3 heures.

Seringue Xyntha Solofuse

Produit reconstitué : La solution Xyntha doit être administrée dans les 3 heures suivant sa reconstitution ou suivant l'enlèvement du bouchon de caoutchouc gris de la seringue Solofuse. La solution reconstituée peut être conservée à la température ambiante avant d'être administrée.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Le gel doit être évité pour que la seringue de diluant ne soit pas endommagée. Pendant l'entreposage, éviter une exposition prolongée des fioles de Xyntha à la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

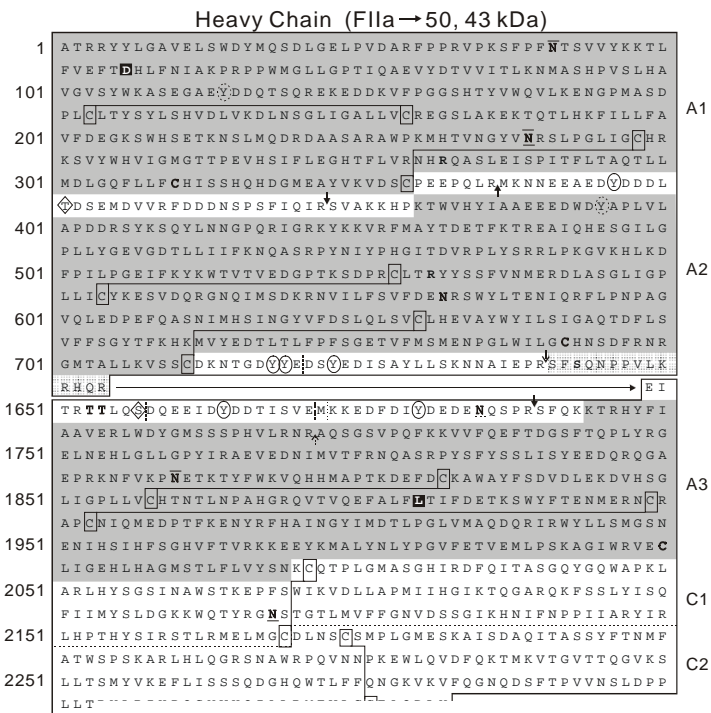
Dénomination commune : Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII)

Nom chimique : BDDrFVIII (*B domain deleted recombinant factor VIII* ou facteur VIII recombinant sans domaine B)

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le moroctocog alfa est exprimé sous forme d'un polypeptide à une chaîne contenant 1438 résidus d'acide aminé, qui est segmenté en sa forme définitive à deux chaînes durant la fabrication. Compte tenu de la glycosylation, sa masse moléculaire totale est d'environ 173 kDa.

Formule développée :

Chaîne lourde (FIIa → 50.43 kDa)



Chaîne légère (FIIa → 73 kDa) a)

- - SO₃ cons's site (○ - filled)
- ◇ - PO₃ by act'd platelets
- ↓ - Ila act'n (↓ cleavage only)
- ↑ - Ila/APC/FXa inact'n (↑ FXa only)
- C - Cysteine (McMullen et al., '95)
- - Cysteine (McMullen et al., '95)
- ! - truncation obs'd in SDS-PAGE (: pdF8 only)
- - sequence difference versus AHF
- ▨ - linker region (from NT & CT of B-domain)
- N - N-glycan (N, Complex, unfilled, unknown)
- T/S - O-glycan (classical, partially filled)
- R - carbonyl to side chain A1 to A2 H-bond (Pipe et al., '99)

Propriétés physicochimiques : Le facteur antihémophilique recombinant, l'ingrédient actif de Xyntha, est un facteur VIII de coagulation recombinant, produit par génie génétique, pour le traitement du déficit en facteur VIII. Le facteur antihémophilique recombinant est une glycoprotéine purifiée, composée de 1438 acides aminés, dont la masse moléculaire est d'environ 170 kDa. Il ne contient pas le domaine B, qui n'exerce aucune fonction connue dans la forme du facteur VIII en circulation. La séquence d'acides aminés du moroctocog alfa est comparable à celle de la forme de 90 + 80 kDa du facteur VIII. Les modifications post-traductionnelles et les caractéristiques fonctionnelles in vitro du moroctocog alfa sont comparables à celles du facteur VIII endogène.

Caractéristiques du produit

Le facteur antihémophilique recombinant est sécrété par une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois génétiquement modifiées. D'après des études approfondies, cette lignée de cellules est dénuée de virus détectables. Elle est cultivée dans un milieu de culture déterminé sur le plan chimique, exempt de matière d'origine humaine ou animale. Le procédé de purification a été perfectionné pour purifier par affinité le moroctocog alfa au moyen d'une méthode de chromatographie sur colonne basée sur l'utilisation d'un ligand d'affinité synthétique; ce ligand remplace la résine Sepharose contenant un anticorps monoclonal murin, ce qui élimine le risque de contamination virale associé à l'anticorps monoclonal murin et à sa fabrication et le risque de réactions d'hypersensibilité aux protéines murines.

Le facteur antihémophilique recombinant est intrinsèquement exempt de tout risque de transmission d'agents pathogènes hématogènes humains, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite et le parvovirus, parce qu'il n'est pas purifié à partir de sang humain et qu'il est produit avec une lignée cellulaire bien caractérisée en l'absence de matières d'origine humaine ou animale. Pour rehausser le profil d'innocuité virale du produit et rassurer encore davantage les hémophiles A, une étape d'inactivation virale par solvant-détergent et une étape de nanofiltration retenant les virus ont été ajoutées au procédé de purification.

La protéine est purifiée par un procédé de chromatographie qui donne un produit actif d'une très grande pureté. L'activité exprimée en unités internationales (UI) est déterminée à l'aide du dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne. L'étalon interne de Pfizer pour l'activité du facteur VIII recombinant a été étalonné par rapport à l'étalon international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'activité du facteur VIII, au moyen d'un dosage chronométrique en un temps. Cette manière de déterminer l'activité a pour but d'harmoniser Xyntha avec la surveillance clinique au moyen d'un dosage chronométrique en un temps. L'activité spécifique de Xyntha est de 5500 à 9900 UI par milligramme de protéine.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Les études sur ReFacto et ReFacto AF ou Xyntha menées pour appuyer l'homologation sont résumées ci-après.

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des sujets des études cliniques dans le traitement de l'hémophilie			
N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)
Moroctocog alfa [ReFacto]			
3082A1-300- Rapport d'étude clinique 48478	Chez des PPT : Évaluer l'efficacité et l'innocuité de ReFacto chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère	Administration intraveineuse. Durée du traitement : 12 mois avec possibilité de poursuivre par intervalles d'un an.	En tout 116 admis, 113 ont reçu le médicament à l'étude.

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des sujets des études cliniques dans le traitement de l'hémophilie			
N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)
3082A1-301- Rapport d'étude clinique 49025	Chez des PNPT : Évaluer l'efficacité et l'innocuité de ReFacto chez des patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère	Administration intraveineuse. Durée du traitement : les patients sont traités pendant 50 jours d'exposition ou jusqu'à 5 ans, le premier des deux.	En tout 103 admis, 101 patients ont été traités, 87 patients ont terminé l'étude. Chez 32 patients, on a rapporté l'apparition d'inhibiteurs durant l'étude.
Morocotocog alfa (AF-CC) [Xyntha]			
3082B2-310- Rapport d'étude clinique 66997	Prophylaxie régulière et traitement à la demande chez des PPT : Période d'évaluation pharmacocinétique menée selon un modèle croisé, à répartition aléatoire et à double insu visant à déterminer la bioéquivalence du morocotocog alfa (AF-CC) et d'Advate®, suivie d'une période d'évaluation sans insu de l'efficacité et de l'innocuité du morocotocog alfa (AF-CC) dans le traitement prophylactique et à la demande des épisodes hémorragiques. Les caractéristiques pharmacocinétiques du morocotocog alfa (AF-CC) à 6 mois ont également été évaluées chez les sujets ayant pris part à la période d'évaluation pharmacocinétique jusqu'à la fin.	Administration intraveineuse. Durée du traitement : les patients reçoivent un traitement prophylactique établi de morocotocog alfa (AF-CC) pendant au moins 50 jours d'exposition sur une période de 6 mois.	En tout 94 patients admis, tous ayant reçu au moins une dose d'AF-CC. Chez 89 patients, le nombre de jours d'exposition a été ≥ 50; 30 et 25 patients ont été inclus dans la population selon le protocole aux fins d'évaluation de bioéquivalence et d'analyses depuis le départ jusqu'au 6 ^e mois, respectivement.

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des sujets des études cliniques dans le traitement de l'hémophilie			
N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)
3082B2-311- Rapport d'étude clinique 76944	Chez des PPT atteints d'hémophilie A modérée ou sévère subissant une opération majeure non urgente : Étude sans insu visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration du moroctocog alfa (AF-CC) en bolus ou en perfusion continue dans un contexte de prophylaxie périopératoire	Administration intraveineuse. Durée du traitement : Environ 5 mois pour la plupart des patients.	En tout 30 patients admis, tous ont reçu au moins une dose.
3082B2-313- Rapport d'étude clinique B1831001	Prophylaxie régulière chez des enfants préalablement traités (≥ 20 jours d'exposition) : Étude sans insu visant à évaluer le traitement prophylactique et à caractériser l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique du facteur VIII recombinant sans domaine B ni albumine (moroctocog alfa [AF-CC]) chez des enfants atteints d'hémophilie A	Administration intraveineuse. L'étude a été faite en deux segments de 6 à 12 mois.	En tout 50 sujets admis de moins de 6 ans, et 1 patient de plus de moins de 16 ans lors de la prolongation. Un (1) sujet inscrit dans la cohorte de traitement à la demande n'a reçu aucun médicament à l'étude. Quarante-et-un (41) (80,4 %) sujets ont terminé l'étude et 10 (19,6 %) l'ont abandonnée de façon prématurée.

14.2 Résultats des études

Une étude pivot de phase 3 (étude 310) a permis d'évaluer l'efficacité de Xyntha dans la prophylaxie régulière et le traitement à la demande. Le traitement prophylactique était amorcé à la dose de 30 UI/kg administrée 3 fois par semaine. La posologie du traitement à la demande était déterminée par

l'investigateur. Quatre-vingt-quatorze (94) PPT atteints d'hémophilie A modérée ou sévère (FVIII:C \leq 2 %) ont reçu au moins 1 dose de Xyntha et ont été inclus dans la population selon l'intention de traiter (ITT). Quatre-vingt-neuf (89) patients ont accumulé au moins 50 jours d'exposition à Xyntha pendant l'étude.

Chez les 94 patients de la population ITT, 30 patients ayant une FVIII:C \leq 1 % ont aussi participé à une période d'étude croisée de pharmacocinétique à double insu et à répartition aléatoire, et ont été inclus dans la population selon le protocole pour les analyses de bioéquivalence comparant Xyntha à un autre rFVIII, Advate[®], et une caractérisation pharmacocinétique complète. Les deux critères d'évaluation étaient des critères de substitution de l'efficacité clinique. Les résultats de ces analyses ont démontré que Xyntha était bioéquivalent à Advate[®] et que ses propriétés pharmacocinétiques étaient stables pendant 6 mois d'utilisation répétée.

L'analyse des variables d'efficacité clinique selon l'intention de traiter pour la période d'étude d'innocuité et d'efficacité sans insu a donné des résultats pareillement positifs. Les 94 patients ont reçu Xyntha régulièrement à des fins préventives; la dose médiane était de 30,2 UI/kg (extrêmes : 6,8-76,9 UI/kg). La plupart d'entre eux (57/94; 60,6 %) n'ont signalé aucun saignement spontané pendant le traitement prophylactique régulier. Pour l'ensemble des épisodes hémorragiques, le taux d'hémorragie annualisé médian était de 1,9 (moyenne de 3,9, extrêmes : 0 à 42,1), ce qui indique une prévention efficace des saignements dans la population de l'étude. Cinquante-trois (53) des 94 patients ont reçu Xyntha pour un traitement à la demande; la dose médiane était de 30,6 UI/kg (extrêmes : 6,4 à 74,4 UI/kg). La majorité des épisodes hémorragiques (173/187; 92,5 %) ont régressé avec 1 ou 2 perfusions. Ce résultat ne se limitait pas à un territoire en particulier puisqu'une efficacité similaire a été observée pour les hémorragies survenues au niveau des articulations, des tissus mous, des muscles et des autres territoires anatomiques. Des doses très variées ont été administrées pour amorcer le traitement d'une hémorragie, mais la distribution de ces doses était similaire peu importe la localisation de l'hémorragie. Les patients ont jugé que la majorité des perfusions administrées comme traitement antihémorragique initial étaient excellentes ou bonnes (132/187; 70,6 %). Un effet thérapeutique moindre que prévu est survenu au taux de 0,4 % (25/6404 perfusions prophylactiques) quand Xyntha était administré à des fins préventives et de 0,5 % (1/187 épisodes hémorragiques) quand il était administré à la demande.

Dans le cadre d'une série d'études cliniques non contrôlées de phase 3 (études 300 et 301), l'efficacité de Xyntha produit selon l'ancien procédé a été évaluée chez 113 PPT et 101 PNPT qui ont reçu Xyntha produit selon l'ancien procédé pour un traitement à la demande, la prophylaxie régulière ou la prophylaxie périopératoire et qui ont été suivis pendant un maximum de 6 ans. L'efficacité hémostatique était évaluée selon l'échelle ordinale suivante : excellente, bonne, passable et nulle.

Sur les 113 PPT traités à la demande, 112 ont signalé un nombre total de 10 882 épisodes hémorragiques, pour un nombre médian de 77,5 épisodes hémorragiques par sujet. La réponse de 4 % (437/10 882) de ces épisodes n'ayant pas été évaluée, l'efficacité hémostatique de Xyntha produit selon l'ancien procédé a été évaluée après la première perfusion administrée pour réprimer 10 445 épisodes : la réponse au traitement était excellente ou bonne pour 9944 (95 %) épisodes, passable pour 429 (4 %) épisodes et nulle pour 72 (0,7 %) épisodes. Sur les 10 882 épisodes, 7981 (73 %) ont été traités avec une seule perfusion; 1612 (15 %) ont nécessité 2 perfusions; 623 (6 %), 3 perfusions et 666 (6 %) en ont nécessité 4 ou plus pour une régression satisfaisante. La dose moyenne par perfusion était de 31 UI/kg.

Sur les 101 PNPT traités à la demande, 100 ont rapporté un nombre total de 2715 épisodes hémorragiques, pour un nombre médian de 19,5 épisodes hémorragiques par sujet. La réponse de 4 %

(111/2715) de ces épisodes n'ayant pas été évaluée, l'efficacité hémostatique de Xyntha produit selon l'ancien procédé a été évaluée après la première perfusion administrée pour réprimer 2604 épisodes : la réponse au traitement était excellente ou bonne pour 2459 (94 %) épisodes, passable pour 142 (5 %) épisodes et nulle pour 3 (0,1 %) épisodes. Sur les 2715 épisodes, 1794 (66 %) ont été traités avec une seule perfusion; 502 (19 %) ont nécessité 2 perfusions; 229 (8 %), 3 perfusions et 190 (7 %) en ont nécessité 4 ou plus pour une régression satisfaisante. La dose moyenne par perfusion était de 51 UI/kg.

Xyntha produit selon l'ancien procédé a été étudié pour la prophylaxie régulière de courte durée. Lors d'essais cliniques non contrôlés de phase 3, une dose moyenne de 27 ± 11 UI/kg par perfusion pour 85 PPT et de 49 ± 17 UI/kg par perfusion pour 45 PNPT a été administrée à plusieurs reprises, à divers intervalles pendant une période médiane de 94 semaines (extrêmes : 3-296 semaines) chez les PPT et de 61 semaines (extrêmes : 2-222 semaines) chez les PNPT. Dans les deux groupes de patients, le taux moyen d'hémorragie musculosquelettique spontanée était moindre durant les périodes de prophylaxie régulière que durant celles de traitement à la demande. Les 85 PPT ont connu en moyenne 10 épisodes hémorragiques (spontanés ou liés à une blessure) par année durant les périodes de prophylaxie et 25 par année durant les périodes de traitement à la demande. Les 45 PNPT ont connu en moyenne 6 épisodes hémorragiques (spontanés ou liés à une blessure) par année durant les périodes de prophylaxie et 11 par année durant les périodes de traitement à la demande. Les résultats de ces essais sans répartition aléatoire doivent être interprétés avec prudence, car ce sont les investigateurs qui ont décidé à quel moment et chez quels patients un traitement prophylactique était amorcé ou terminé.

Dans le cadre d'une étude sans insu, pivot, de phase 3 sur Xyntha en prophylaxie périopératoire (étude 311), des PPT atteints d'hémophilie A modérée ou sévère (FVIII:C $\leq 2\%$) et devant subir une intervention chirurgicale majeure ont reçu Xyntha. Trente (30) patients traités par Xyntha faisaient partie de la population en intention de traiter (ITT); 29 patients ont subi une intervention chirurgicale majeure et ont terminé l'étude. Trente (30) sujets ont reçu Xyntha, soit en bolus (22 patients), soit par perfusion continue (8 patients), à la discrétion du professionnel de la santé traitant, pour maintenir l'hémostase pendant la période chirurgicale, suivi de soins postopératoires en milieu hospitalier et en externe. Un sujet a reçu Xyntha en perfusion continue strictement en vue d'une évaluation préopératoire de la pharmacocinétique et a choisi par la suite de ne pas subir d'intervention chirurgicale. Les 22 patients sous Xyntha administré en bolus ont reçu en tout 942 perfusions (de 16 à 72 perfusions par patient) pour une dose cumulative totale de 2 037 386 UI de Xyntha et une durée d'exposition cumulative totale de 682 jours (de 15 à 40 jours d'exposition par patient). Les 8 patients devant recevoir Xyntha en perfusion continue, y compris celui ayant reçu seulement une dose de médicament aux fins d'évaluation de la pharmacocinétique, ont reçu en tout 529 977 UI de Xyntha pour un total de 204 jours d'exposition (de 1 à 37 jours d'exposition par patient).

Des 29 patients ayant subi une intervention chirurgicale, 25 ont été inclus dans la population évaluable pour l'analyse d'efficacité. Les interventions majeures qu'ont subi ces 25 sujets étaient les suivantes : 11 arthroplasties totales du genou, 1 arthroplastie de la hanche, 5 synovectomies, 1 libération du nerf cubital gauche par transposition, 1 cure de hernie abdominale/reprise de cicatrices, 1 arthroscopie du genou, 1 reprise d'une arthroplastie totale du genou et débridement, 1 reprise d'une arthroplastie de la hanche, 1 stapéctomie, 1 arthrodèse de la cheville et 1 résection d'une pseudotumeur. Pour ces 25 patients, les évaluations accordées par les investigateurs à la fin de l'intervention ont été excellentes dans 72 % (18/25) des cas et bonnes dans 28 % (7/25) des cas; les évaluations accordées à la fin de la période postopératoire initiale ont été excellentes dans 92 % (23/25) des cas et bonnes dans 8 % (2/25) des cas. La perte de sang pendant l'opération a été jugée normale ou absente pour toutes les interventions. Treize patients évaluable sur 25 ont perdu du sang durant la période postopératoire, et dans 10 cas, la perte a été jugée normale. Dans 3 cas, la perte de sang en période postopératoire a été

jugée anormale : 1 cas d'hémorragie à la suite d'un traumatisme chirurgical de l'artère épigastrique, 1 cas de perte de 800 mL de sang à la suite d'une arthroplastie de la hanche et 1 cas où la perte de sang survenue après une synovectomie du coude n'a pu être mesurée par l'investigateur.

Dans le cadre d'une étude accessoire sur Xyntha, il y a eu 6 interventions chirurgicales considérées comme majeures selon les définitions de l'étude pivot sur le traitement périopératoire. Dans tous les cas, l'hémostase a été obtenue efficacement avec Xyntha. Aucun patient n'a perdu plus de 50 mL de sang, et aucune transfusion de sang n'a été administrée.

Données sur l'utilisation de Xyntha chez des patients de moins de 16 ans

L'étude sans insu 313 a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de Xyntha, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques du FVIII:C après une perfusion de Xyntha, chez des patients de < 16 ans qui étaient atteints d'hémophilie A modérée ou sévère (FVIII:C \leq 2 %). L'étude a servi à 1) comparer l'efficacité de la prophylaxie régulière à celle du traitement à la demande au sein d'une cohorte d'enfants de < 6 ans et 2) à comparer deux posologies de prophylaxie régulière dans une cohorte de patients de < 16 ans (25 UI/kg aux deux jours versus 45 UI/kg aux deux semaines).

En tout, 51 sujets qui avaient été exposés pendant au moins 20 jours à un FVIII ont été recrutés et inclus dans la population selon l'intention de traiter (ITT). De ce nombre, 50 ont reçu au moins 1 dose de Xyntha, et 41 sujets ont participé à l'étude jusqu'à la fin.

Neuf (9) enfants de < 6 ans (dont 1 n'a reçu aucune dose de médicament) ont reçu un traitement à la demande par Xyntha à raison d'une dose médiane de 24 UI/kg pendant 6 mois, suivie d'une dose prophylactique de 25 UI/kg tous les 2 jours pendant 12 mois. La médiane du taux d'hémorragie annualisé observée pendant la période de traitement à la demande s'établissait à 34,0 (moyenne = 47,0; extrêmes : 0-92,4) comparativement à 0,6 (moyenne = 1.5, extrêmes : 0-6,2) pendant la prophylaxie régulière ($p = 0,0040$).

Au total, 42 sujets de < 16 ans ont reçu une prophylaxie régulière selon une posologie soit de 45 UI/kg aux deux semaines, soit de 25 UI/kg aux deux jours, pendant 12 mois avant la permutation des posologies, et des données ont été recueillies pour chaque posologie chez 35 sujets. Étant donné que l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de la différence entre les posologies (0,03-2,22) s'inscrivait dans la limite d'équivalence définie prospectivement (-3,3), l'équivalence de l'efficacité des deux posologies a été établie pour ce qui est du taux d'hémorragie annualisé (moyenne \pm ET de 3,3 \pm 5,3 vs 2,2 \pm 4,1).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique

La toxicité d'une seule dose intraveineuse de BDDrFVIII a été étudiée chez le rat Sprague-Dawley et le macaque de Buffon.

Des rats Sprague-Dawley (5/sexe/groupe) ont reçu une seule dose de 0 (solution salée), 2500 ou 10 000 UI/kg de BDDrFVIII par voie intraveineuse. Ils ont été observés pendant 14 jours, puis sacrifiés pour des examens macroscopiques et histologiques. Aucun effet nocif lié à l'administration de BDDrFVIII n'a été observé; la dose sans effet nocif observé était donc \geq 10 000 UI/kg.

Deux groupes de macaques de Buffon (1/sexe/groupe) ont reçu en alternance des doses uniques croissantes de 200, 400, 800 ou 1600 UI/kg de BDDrFVIII par voie intraveineuse tous les trois jours, dans le cadre d'une étude de toxicologie et de détermination de l'éventail posologique. Après une période sans traitement de 14 jours, les mêmes macaques ont été utilisés pour réaliser l'étude de 7 jours à doses multiples, décrite ci-dessous. Comme prévu, l'activité plasmatique du facteur VIII a augmenté de façon temporaire, en fonction de la dose. Aucun effet nocif n'ayant été observé durant l'étude à doses uniques croissantes, la dose sans effet nocif observé était ≥ 1600 UI/kg.

Toxicité de doses multiples

La toxicité de plusieurs doses intraveineuses de BDDrFVIII a été étudiée chez le rat Sprague-Dawley et le macaque de Buffon.

Études chez le rat

Des rats Sprague-Dawley (4/sexe/groupe) ont reçu des doses de 0 (véhicule), 200, 400, 800 ou 1600 UI/kg de BDDrFVIII par voie intraveineuse, une fois par jour pendant 10 ou 11 jours. Des groupes secondaires de 10 mâles chacun ont été ajoutés aux groupes recevant 200 et 800 UI/kg pour permettre la recherche d'anticorps contre le BDDrFVIII 4 et 19 jours après l'administration de la dernière dose. Une réponse humorale anti-BDDrFVIII significative a été constatée chez tous les animaux des groupes secondaires, ce qui est normal quand on administre une protéine humaine à un animal. Comme aucun effet nocif n'a été associé à l'administration de BDDrFVIII, la dose sans effet nocif observé était ≥ 1600 UI/kg/jour.

La toxicité générale du BDDrFVIII a été évaluée dans le cadre d'une étude de 4 semaines chez le rat Sprague-Dawley. Les rats (10/sexe/groupe) ont reçu 0 (véhicule), 50, 250 ou 1250 UI/kg de BDDrFVIII par voie intraveineuse, une fois par jour pendant 4 semaines. Outre les évaluations complètes habituelles de pathologie clinique, biologique et anatomique, la présence d'anticorps anti-BDDrFVIII a été recherchée à la fin du traitement, dans un sous-groupe de rats. La production d'anticorps réactifs anti-BDDrFVIII dépendait de la dose chez les animaux traités. Un petit nombre de rats sous 250 ou 1250 UI/kg/jour ont présenté de légères élévations du temps de céphaline activée (TCA). Ces légères élévations ont été attribuées à la formation d'anticorps anti-BDDrFVIII, qui auraient la capacité de neutraliser l'activité des facteurs VIII murin endogène et recombinant humain exogène. Cette neutralisation entraîne la prolongation du TCA, une mesure *ex vivo* des voies de coagulation intrinsèque et extrinsèque. Aucun effet nocif n'ayant été associé à l'administration de BDDrFVIII, la dose sans effet nocif observé était ≥ 1250 UI/kg/jour.

Étude chez le macaque de Buffon

Une étude de 7 jours sur la toxicité de doses multiples chez le macaque de Buffon a été réalisée chez les animaux de l'étude à doses uniques croissantes et chez 4 autres animaux non préalablement traités. Après une période sans traitement de 14 jours, une dose de 0 (véhicule) (1/sexe), 800 (2/sexe) ou 1250 (2/sexe) UI/kg de BDDrFVIII a été administrée par voie intraveineuse une fois par jour pendant 7 jours. En plus des évaluations biologiques et anatomopathologiques habituelles, l'activité plasmatique du facteur VIII a été surveillée. Le 7^e jour, trois animaux préalablement traités sur quatre présentaient une activité plasmatique du facteur VIII plus faible que celle des animaux non préalablement traités, ce qui évoque la formation d'anticorps et, par conséquent, la neutralisation de l'activité du facteur VIII endogène et du facteur VIII humain recombinant exogène. Le titre des anticorps anti-BDDrFVIII n'a pas été mesuré pendant cette étude. Aucun effet nocif n'ayant été associé à l'administration de BDDrFVIII, la dose sans effet nocif observé était ≥ 1250 UI/kg/jour.

La toxicité générale du BDDrFVIII a été évaluée dans le cadre d'une étude de 4 semaines chez le macaque de Buffon. Les macaques (3/sexe/groupe) ont reçu une dose de 0 (véhicule), 50, 250 ou 1250 UI/kg/jour de BDDrFVIII par voie intraveineuse. En plus de l'autopsie et d'exams cliniques et biologiques complets, l'activité plasmatique du facteur VIII a été évaluée avant l'étude ainsi que les 13^e, 20^e et 28^e jours, et la présence d'anticorps anti-BDDrFVIII et leur activité neutralisante ont été déterminées avant l'étude de même que le 28^e jour. Un animal est décédé et trois animaux ont été sacrifiés quand ils étaient moribonds. Ces décès sont survenus un jour où une hémorragie était prévue ou peu après (soit le 20^e jour, soit le 28^e ou 29^e jour). Dans chaque cas, les principaux signes étaient une hémorragie aux points de ponction veineuse ou une anémie marquée. Les signes cliniques liés au traitement étaient une hémorragie étendue et une ecchymose aux points de ponction veineuse. Deux animaux moribonds avaient perdu du poids, et la consommation alimentaire était réduite chez un animal moribond. L'apparition d'anticorps anti-BDDrFVIII, qui dépendait de la dose et du temps, s'accompagnait d'une prolongation du TCA, d'une diminution des paramètres érythrocytaires (Ht, Hb et nombre de GR) et d'une réduction de l'activité plasmatique du facteur VIII chez les animaux recevant 250 ou 1250 UI/kg/jour.

Les lésions macroscopiques liées au traitement se limitaient à une hémorragie aux points de ponction veineuse et à divers autres endroits. Ces lésions ont été observées surtout chez les animaux recevant 250 ou 1250 UI/kg/jour. Les changements histologiques liés au traitement incluaient une hémorragie aux points de ponction veineuse et dans divers autres organes, comme le cœur, les tissus sous-cutanés, la vessie, le canal rachidien, les muscles squelettiques, le tube digestif et les tissus conjonctifs. Le cœur semblait être particulièrement sujet à une hémorragie et à un œdème accompagnés d'inflammation et de fibrose précoce consécutives et, parfois, de dégénérescence dans certaines régions du myocarde.

Tous les effets nocifs constatés lors de cette étude ont été attribués à la formation d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur VIII endogène des macaques et le facteur VIII humain recombinant administré. La production de ces anticorps neutralisants a entraîné un syndrome d'hémophilie acquise et une prédisposition à une hémorragie dans de multiples organes, ayant comme séquelles le décès, l'agonie, l'anémie et une inflammation d'origine hémorragique. La dose sans effet nocif observé relativement à ce syndrome était de 50 UI/kg/jour, mais aucun effet nocif non attribué à l'immunogénicité du BDDrFVIII n'a été constaté, peu importe la dose administrée.

Après avoir terminé cette étude de 4 semaines sur la toxicité intraveineuse du BDDrFVIII chez le macaque de Buffon, on a cru bon de réaliser une étude similaire sur un concentré de facteur VIII humain dérivé du plasma, Octonativ-M[®], pour démontrer que les changements observés avec le BDDrFVIII étaient comparables à ceux constatés avec le produit dérivé du plasma. Des macaques de Buffon ont reçu une dose de 0 (véhicule) (2/sexe), 250 ou 1250 UI/kg (3/sexe/groupe) d'Octonativ-M[®] par voie intraveineuse tous les jours pendant 5 semaines. Les paramètres examinés étaient semblables à ceux de l'étude de 4 semaines sur le BDDrFVIII, décrite ci-dessus.

Un animal recevant 250 UI/kg/jour, qui était moribond, a été sacrifié le 29^e jour. Les signes cliniques associés au traitement étaient une hémorragie aux points de ponction veineuse. Des anticorps anti-facteur VIII ont été détectés chez tous les animaux traités par Octonativ-M[®]. Parmi les changements biologiques constatés se rangeaient des augmentations, liées à la dose et au temps, du TCA, des diminutions des paramètres érythrocytaires, une élévation du fibrinogène et une réduction de la vitesse de sédimentation. Ces changements ont débuté au moment où l'activité plasmatique du facteur VIII a diminué et où des inhibiteurs du facteur VIII sont apparus, ce moment dépendant de la dose et de la durée du traitement. L'autopsie a mis en évidence une hémorragie macroscopique, associée au traitement, aux points de ponction veineuse et dans le cœur des animaux des deux groupes

de traitement. Cette hémorragie se rapportait sur le plan microscopique à une hémorragie et à un œdème accompagnés d'inflammation, de fibrose précoce et de dégénérescence myocytaire.

Dans l'ensemble, les changements observés pendant l'étude sur le facteur VIII humain dérivé du plasma étaient analogues à ceux constatés avec le BDDrFVIII. Tous les effets nocifs ont été attribués à l'immunogénicité de la molécule étudiée et à l'hémophilie acquise des macaques. Ces effets sont survenus aux doses de 250 et 1250 UI/kg/jour. Cette étude sur Octonativ-M® n'a donc pas permis de déterminer une dose sans effet nocif observé.

Une étude de 6 semaines sur l'antigénicité de multiples doses sous-cutanées (S.C.) ou intraveineuses (I.V.) de BDDrFVIII, incluant un nombre limité de critères d'évaluation toxicologiques, a été menée chez des macaques de Buffon. Les animaux ont reçu 0 (véhicule) (3/voie S.C. seulement), 50 (6/voie) ou 250 UI/kg (4/voie) de BDDrFVIII, par voie I.V. ou S.C., tous les 2 jours pendant 6 semaines. Un nombre limité de paramètres cliniques, hématologiques et biologiques ainsi que l'activité plasmatique du facteur VIII, la présence d'anticorps anti-facteur VIII et le titre plasmatique de l'inhibiteur ont été déterminés. Les deux voies d'administration ont donné lieu à la formation d'anticorps (2 animaux sur 6 du groupe sous faible dose I.V. et 100 % des animaux de tous les autres groupes). Des anticorps inhibiteurs ont été décelés chez certains animaux après l'administration du produit (2 animaux sur 6 du groupe sous faible dose I.V., 4 animaux sur 4 du groupe sous forte dose I.V., 1 animal sur 6 du groupe sous faible dose S.C. et 2 animaux sur 4 du groupe sous forte dose S.C.). Une autopsie et quelques évaluations histopathologiques ont été effectuées. Deux décès sont survenus dans le groupe sous forte dose I.V. Ils ont été imputés à une hémorragie et à une anémie sévère. Les deux voies d'administration ont donné lieu à des réductions des paramètres érythrocytaires et à des augmentations du TCA, qui dépendaient de la dose et de la durée du traitement. Une hémorragie aux points de ponction veineuse était observable cliniquement et à l'autopsie. Sur le plan histologique, une dégénérescence ischémique a été notée dans le cœur d'un animal recevant 50 UI/kg par voie I.V. et d'un animal recevant 250 UI/kg par voie I.V. Ces changements ont tous été imputés à l'immunogénicité du BDDrFVIII chez le macaque de Buffon, au syndrome d'hémophilie acquise ainsi qu'à l'anémie hémorragique et à l'ischémie myocardique qui en avaient résulté. On n'a pas déterminé de dose sans effet nocif observé lors de cette étude.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée pour explorer en particulier les effets du BDDrFVIII sur la reproduction et le développement des fœtus. Dans le cadre des études de 4 semaines sur les doses multiples, les gonades et les organes sexuels secondaires ont été examinés à l'autopsie et lors de l'évaluation histopathologique; il n'y avait pas d'effet manifeste du BDDrFVIII sur ces tissus.

Pouvoir mutagène

On a déterminé si le BDDrFVIII pouvait provoquer des micronoyaux dans la moelle osseuse de souris CD-1 *in vivo*. Les souris (10/sexe/groupe) ont reçu 0 (véhicule), 2490, 4980 ou 9960 UI/kg de BDDrFVIII par voie intraveineuse, par jour, deux jours d'affilée (tableau et rapport 9296824 de Kabi Pharmacia). Cinq animaux/sexe/groupe ont été sacrifiés 24 et 48 heures après la seconde dose. On a conclu que le BDDrFVIII ne causait pas de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de souris, aux doses étudiées.

Doses multiples

Dans le cadre de l'évaluation non clinique de Xyntha, une étude de toxicité de 4 semaines a été menée chez des macaques de Buffon, qui ont reçu Xyntha par injection I.V. à raison de 0, 50 ou 1250 UI/kg une

fois par jour pendant 29 ou 30 jours. Le profil de toxicité observé dans cette étude a été comparé à celui qu'on avait constaté durant une étude de toxicité de 4 semaines réalisée antérieurement chez des macaques de Buffon, avec la préparation originale de BDDrFVIII administrée par injection I.V. à la dose de 0, 50, 250 ou 1250 UI/kg/jour.

L'administration I.V. de Xyntha à des macaques à raison de 1250 UI/kg/jour pendant 29 ou 30 jours a été généralement bien tolérée avant la formation d'anticorps anti-Xyntha. La réponse immunologique contre Xyntha consistait en la formation d'anticorps anti-Xyntha et en l'accroissement du titre d'inhibiteurs du FVIII, d'où une réduction de l'activité du FVIII et un dysfonctionnement subséquent de la voie de coagulation. Ces constatations étaient en corrélation avec les changements pathologiques cliniques, les hémorragies et les changements tissulaires secondaires aux hémorragies; on les avait observées également durant une étude de toxicité de 4 semaines réalisée antérieurement chez des macaques de Buffon avec le BDDrFVIII.

L'altération hématologique la plus importante était une augmentation du TCA, qui dépendait de la dose et qui avait aussi été observée avec les doses de 250 et 1250 UI/kg/jour lors de l'étude de toxicité précédente de 4 semaines sur la préparation originale de BDDrFVIII chez des macaques de Buffon. Les valeurs absolue et relative (par rapport au corps et au cerveau) moyennes du poids du foie étaient augmentées (de 21 % à 25 % par rapport au groupe témoin) chez les mâles ayant reçu 1250 UI/kg/jour. Les valeurs individuelles du poids du foie étaient de 74,9, 72,4 et 57,6 g (valeurs absolues), de 99,5, 102,0 et 88,2 % (par rapport au poids du cerveau, et de 1,9, 2,1 et 1,6 % (par rapport au poids corporel) chez les mâles témoins, et de 80,8, 79,6 et 88,5 g (valeurs absolues), de 123,2, 121,9 et 116,8 % (par rapport au poids du cerveau), et de 2,4, 2,3 et 2,3 % (par rapport au poids corporel) chez les mâles ayant reçu 1250 UI/kg/jour. Cette augmentation de poids n'a pas été jugée importante sur le plan toxicologique, en raison de sa faible ampleur et de l'absence d'anomalies macroscopiques ou microscopiques correspondantes.

Études de tolérance locale

Une étude distincte sur la tolérance locale à Xyntha n'a pas été menée. Les points d'injection ont plutôt fait l'objet d'une évaluation macroscopique et microscopique lors de l'étude sur l'administration de doses multiples à des macaques. Sur le plan macroscopique, un rougissement des points d'injection est survenu chez tous les macaques (y compris les animaux témoins), peu importe le traitement. Sur le plan microscopique, une fibrose ou une inflammation neutrophile périvasculaire ou vasculaire légère ou modérée ou les deux accompagnaient souvent l'hémorragie aux points d'injection des animaux exposés à Xyntha et des animaux témoins. L'hémorragie était plus intense chez les macaques recevant Xyntha (très légère à marquée à 50 UI/kg/jour et légère à grave à 1250 UI/kg/jour) que chez les animaux témoins (légère à modérée). Les observations macroscopiques et microscopiques liées à Xyntha étaient similaires aux constatations de l'étude de toxicité précédente de 4 semaines sur la préparation originale de BDDrFVIII chez des macaques de Buffon.

Autres études de toxicité

Étant donné qu'un nouveau ligand d'affinité (le TN8.2) est utilisé dans le processus de purification de Xyntha, une étude de toxicité sur une dose unique, non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire a été réalisée chez des rats pour évaluer la toxicité aiguë du TN8.2 au cas où le peptide passerait de la résine de chromatographie au produit par lixiviation, au cours de la purification. Comme le TN8.2 se lie au FVIII, des études in vitro ont également été effectuées pour évaluer les effets possibles du TN8.2 sur l'activité coagulante du plasma de rat, du plasma humain ou de Xyntha. Jusqu'à présent, aucun TN8.2 n'a été décelé dans les lots de substance pharmaceutique étudiés.

L'administration d'une dose unique de 0,6 mg/kg de TN8.2 à des rats a été bien tolérée et n'a pas provoqué d'effet toxique aigu.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

XYNTHA^{MD}, XYNTHA^{MD} SOLOFUSE^{MD}

Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII)

Xyntha en fiole, Xyntha Solofuse en seringue à double compartiment préremplie

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **Xyntha** 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 **Xyntha** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Xyntha peut causer des réactions allergiques. Voici des signes d'allergie : urticaire (éruptions qui démangent), enflure, oppression à la poitrine, difficulté à respirer, respiration sifflante, sensation qu'on va s'évanouir et battements cardiaques rapides. Si l'un ou l'autre de ces symptômes apparaît, arrêtez immédiatement de prendre Xyntha et consultez votre médecin pour l'hémophilie ou recourez à des soins médicaux d'urgence. Les premières perfusions de Xyntha doivent se faire sous surveillance médicale dans un centre pouvant procurer les soins nécessaires en cas de réaction allergique.**
- **Dites-le à votre médecin pour l'hémophilie si vous n'arrivez pas à prévenir ou à maîtriser un saignement avec votre dose habituelle de Xyntha. Il est possible que votre corps produise un inhibiteur de Xyntha. Un inhibiteur est un anticorps produit par le système immunitaire, qui peut empêcher Xyntha d'agir correctement. Assurez-vous auprès de votre médecin pour l'hémophilie que vous passez régulièrement des tests sanguins à la recherche d'inhibiteurs.**

Pourquoi utilise-t-on Xyntha?

Le facteur VIII de coagulation est une protéine nécessaire à la formation de caillots sanguins. Les personnes atteintes d'hémophilie A (trouble de coagulation héréditaire caractérisé par une carence en facteur VIII) n'ont pas suffisamment de facteur VIII dans leur sang, ce qui fait que la formation d'un caillot prend plus de temps. Xyntha est une forme de facteur VIII de coagulation.

Xyntha est utilisé pour la maîtrise et le traitement des saignements et pour la prévention régulière ou périopératoire des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A.

Comment Xyntha agit-il?

L'administration de Xyntha augmente le taux de facteur VIII dans le sang et contribue à prévenir et à maîtriser les saignements chez les patients hémophiles A. Xyntha exerce le même effet coagulant que la protéine de facteur VIII tirée de plasma humain.

Quels sont les ingrédients de Xyntha?

Ingrédient médicinal : Xyntha est un facteur VIII de coagulation produit par génie génétique.

Xyntha ne contient aucun sang ou plasma humain, ni albumine, ni agent de conservation, ni

composante animale ou humaine ajoutée dans le produit fini, ce qui le rend naturellement exempt du risque de transmission d'agents pathogènes hématogènes, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite et le parvovirus.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium dihydraté (1 mg/fiole), L-histidine (6 mg/fiole), polysorbate 80 (0,4 mg/fiole), chlorure de sodium (72 mg/fiole) [après la reconstitution avec le diluant], saccharose (12 mg/fiole).

Xyntha se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Trousse Xyntha avec fiole :

Xyntha est offert en trousse qui contiennent une fiole à usage unique renfermant la poudre Xyntha, à une teneur nominale de 250, 500, 1000 ou 2000 UI, et une seringue préremplie de diluant renfermant 4 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % servant à la reconstitution du produit.

Trousse Xyntha Solofuse :

Xyntha Solofuse est fourni en trousse qui contiennent une seringue à double compartiment préremplie. L'un des compartiments renferme la poudre lyophilisée Xyntha, à une teneur nominale de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI, et l'autre compartiment renferme 4 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % servant à la reconstitution du produit.

N'utilisez pas Xyntha dans les cas suivants :

- Vous ne devriez prendre Xyntha que si votre médecin a confirmé votre hémophilie A. Xyntha ne doit pas servir à traiter d'autres troubles de la coagulation, comme la maladie de von Willebrand ou l'hémophilie B.
- Xyntha est produit dans des cellules de hamster et pourrait contenir des traces de protéines de hamster. Les patients qui ont déjà eu une réaction allergique aux protéines de hamster ne doivent pas prendre Xyntha. Votre médecin vous donnera des conseils si vous avez eu une telle réaction allergique.
- N'utilisez pas Xyntha après la date d'expiration imprimée sur la boîte.
- N'utilisez pas Xyntha si l'emballage est déchiré ou présente des signes d'altération.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Xyntha, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse, car on ignore si Xyntha peut modifier votre capacité d'avoir des enfants ou nuire à votre bébé en développement;
- Vous allaitez un bébé ou avez l'intention de le faire, car on ignore si Xyntha passe dans le lait maternel;
- Vous prenez d'autres médicaments. Dites-le à votre médecin pour l'hémophilie si vous prenez tout autre médicament ou remède naturopathique, y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance à la pharmacie, au supermarché ou dans un magasin d'aliments naturels.

Autres mises en garde

Votre médecin pour l'hémophilie pourra vous conseiller de prendre ou non Xyntha et vous dire si vous devez ajuster votre dose ou adapter votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Xyntha :

On ne connaît aucune interaction entre Xyntha et d'autres produits médicinaux.

Comment Xyntha s'administre-t-il?

- Vous devez toujours suivre les directives particulières qui vous ont été données par votre médecin pour l'hémophilie.
- Les étapes qui suivent sont des recommandations générales sur l'utilisation de Xyntha. Si vous ne savez pas quoi faire au juste, appelez votre médecin ou votre infirmière pour l'hémophilie avant d'utiliser ce produit.

Dose habituelle

Votre médecin pour l'hémophilie déterminera votre dose de Xyntha. Cette dose et la durée du traitement par Xyntha dépendront de vos besoins particuliers en facteur VIII.

Il est possible que votre médecin pour l'hémophilie décide de changer votre dose. En présence d'un inhibiteur, des doses plus élevées ou un traitement particulier peuvent être nécessaires. Communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre infirmière pour l'hémophilie si Xyntha n'arrive pas à arrêter une hémorragie.

Ne cessez pas de prendre Xyntha et ne diminuez pas votre dose sans en avoir parlé avec votre médecin pour l'hémophilie, sauf si vous pensez que vous avez une réaction allergique.

Votre médecin pourrait vous demander à l'occasion de subir des prises de sang afin de s'assurer qu'il y a assez de facteur VIII dans votre sang pour qu'il se coagule normalement.

Chaque trousse de Xyntha contient :

- 1 fiole de poudre Xyntha
- 1 seringue préremplie de 4 mL de chlorure de sodium (le diluant)
- 1 piston pour la seringue
- 1 adaptateur pour la fiole
- 1 nécessaire à perfusion stérile
- 2 tampons imbibés d'alcool
- 1 pansement adhésif
- 1 compresse de gaze
- 1 notice d'emballage

Xyntha se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée stérile, qui doit être injectée dans une veine par vous-même, votre médecin, votre infirmière pour l'hémophilie ou une autre personne compétente.

Avant de pouvoir être injectée, la poudre doit être dissoute avec le diluant fourni (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) pour en faire un liquide injectable.

RECONSTITUTION

Lavez-vous toujours les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Durant la préparation, assurez-vous que le produit reste exempt de microbes.

Utilisez seulement le matériel fourni dans la trousse pour dissoudre la poudre Xyntha avec le chlorure de sodium (diluant).

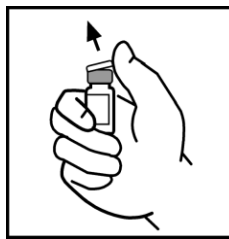
Tous les éléments qui servent au mélange et à l'injection de Xyntha doivent être utilisés le plus tôt possible après l'ouverture de leur contenant stérile pour réduire toute exposition inutile à l'air ambiant.

Xyntha est injecté par voie intraveineuse après la dissolution de la poudre avec le diluant (chlorure de sodium à 0,9%) fourni dans la seringue préremplie.

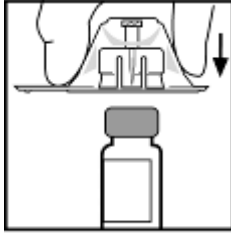
Des instructions additionnelles sur l'emploi de Xyntha sont fournies sous **PERFUSION (injection intraveineuse)**; elles décrivent la marche à suivre lorsqu'on utilise une fiole de Xyntha ou lorsqu'on utilise une fiole de Xyntha et une seringue de Xyntha Solofuse.

Note : Si vous utilisez plus d'une fiole de Xyntha par injection, la poudre de chaque fiole doit être dissoute de la manière décrite ci-dessous. La seringue vide doit être enlevée en laissant l'adaptateur fixé à la fiole, et une grosse seringue Luer Lock peut être utilisée pour aspirer le contenu dissous de chaque fiole. N'enlevez pas la seringue de diluant ni la grosse seringue Luer Lock avant d'être prêt à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.

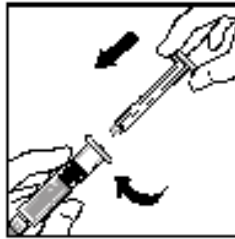
1. Laissez la fiole de poudre Xyntha et la seringue préremplie de diluant atteindre la température ambiante.
2. Enlevez la capsule en plastique de la fiole de Xyntha pour exposer la partie centrale du bouchon de caoutchouc.



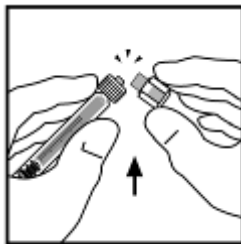
3. Nettoyez le bouchon de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool fourni ou une autre solution antiseptique et laissez-le sécher. Une fois le bouchon nettoyé, évitez tout contact entre ce bouchon et vos mains ou une autre surface.
4. Enlevez la pellicule de l'emballage transparent en plastique de l'adaptateur. Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage.
5. Déposez la fiole sur une surface plane. Tout en tenant l'adaptateur dans son emballage, placez l'adaptateur sur la fiole. Appuyez fermement sur l'emballage jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur la fiole et que le perforateur de l'adaptateur pénètre dans le bouchon.



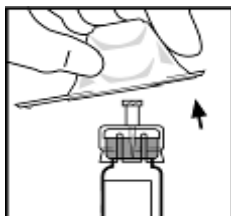
6. Saisissez le piston comme le montre le diagramme. Évitez tout contact avec la tige du piston. Vissez l'extrémité fileté du piston à la seringue de diluant en poussant et en tournant fermement.
7. Enlevez le capuchon en plastique inviolable de la seringue de diluant en le pliant de haut en bas jusqu'à ce qu'il se brise aux perforations. Ne touchez pas à l'intérieur du capuchon ni à l'extrémité de la seringue. Comme le capuchon devra peut-être être remis sur la seringue (si la



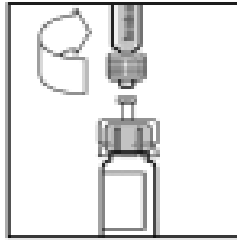
solution de Xyntha n'est pas utilisée immédiatement), placez-le à l'envers sur une surface propre, à l'endroit où il risquera le moins d'être contaminé.



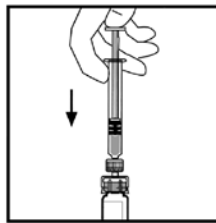
8. Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur.



9. Déposez la fiole sur une surface plane. Introduisez l'extrémité de la seringue de diluant dans l'ouverture de l'adaptateur en poussant et en tournant fermement la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le raccord soit solide.



10. Enfoncez lentement le piston pour injecter tout le diluant dans la fiole de Xyntha.

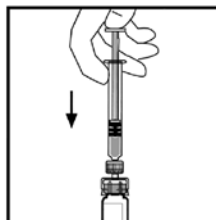


11. Sans enlever la seringue, agitez doucement la fiole par un mouvement de rotation jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.

Note : Examinez la solution avant de l'administrer pour s'assurer de l'absence de particules. La solution doit être claire ou légèrement nacrée, et incolore. Sinon, jetez la solution et recommencez avec une nouvelle trousse.

12. Assurez-vous que le piston de la seringue est encore complètement enfoncé et retournez la fiole. Aspirez lentement la solution dans la seringue.

Note : Si vous avez préparé plus d'une fiole de Xyntha, enlevez la seringue de diluant de l'adaptateur tout en laissant ce dernier fixé à la fiole. Fixez rapidement une grosse seringue Luer Lock à l'adaptateur et aspirez la poudre dissoute de la manière décrite ci-dessus. Répétez cette étape à tour de rôle pour chaque fiole utilisée. N'enlevez pas la seringue de diluant ni la grosse seringue Luer Lock avant d'être prêt à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.



13. Enlevez la seringue de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jetez la fiole sans retirer l'adaptateur.

Note : Si la solution n'est pas administrée immédiatement, le capuchon doit être remis avec soin sur la seringue. Ne touchez pas à l'extrémité de la seringue ni à l'intérieur du capuchon.

Xyntha doit être perfusé dans les 3 heures suivant la dissolution. La solution reconstituée peut être gardée à la température ambiante avant d'être perfusée.

PERFUSION (injection intraveineuse)

Vous devriez injecter Xyntha selon les instructions de votre médecin ou de votre infirmière pour l'hémophilie. Une fois que vous avez appris à faire une perfusion, vous pouvez suivre les directives de ce dépliant.

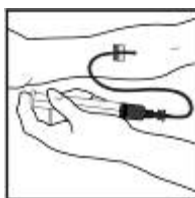
Lavez-vous toujours les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Durant l'injection, assurez-vous que le produit reste exempt de microbes.

Xyntha doit être administré avec la seringue de diluant fournie ou une seule seringue Luer Lock stérile, jetable, en plastique. De plus, la solution doit être prélevée de la fiole avec l'adaptateur fourni.

1. Fixez la seringue à l'embout Luer de la tubulure à perfusion fournie et faites une ponction veineuse comme votre médecin ou votre infirmière pour l'hémophilie vous l'a montré.
2. Posez un garrot et préparez le point d'injection en frottant bien la peau avec un tampon d'alcool fourni dans la trousse.



3. Introduisez l'aiguille de la tubulure à perfusion dans une veine et enlevez le garrot. Perfusez la solution reconstituée Xyntha en plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance.



4. Après l'administration de Xyntha, enlevez le nécessaire à perfusion et jetez-le. La quantité de médicament qui reste dans le nécessaire à perfusion ne nuira pas au traitement. Jetez dans un contenant prévu à cette fin toute la solution inutilisée, la ou les fioles vides, les aiguilles et les seringues utilisées, car ces articles sont susceptibles d'être dangereux pour les autres s'ils ne sont pas manipulés avec soin.

Vous devriez prendre en note le numéro de lot du produit chaque fois que vous utilisez Xyntha. Le numéro de lot est indiqué sur l'étiquette de la fiole. L'étiquette détachable de la fiole peut servir à consigner le numéro de lot.

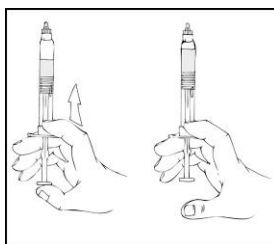
Emploi combiné d'une trousse Xyntha avec fiole et d'une trousse Xyntha Solofuse

Les instructions qui suivent concernent l'emploi combiné d'une seule trousse Xyntha avec fiole et d'une seule trousse Xyntha Solofuse. Pour obtenir un supplément d'information, veuillez vous adresser à votre professionnel de la santé.

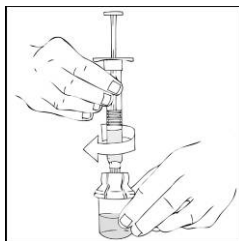
1. Reconstituez le contenu de la fiole Xyntha selon les instructions fournies dans la trousse Xyntha avec fiole. Laissez la solution reconstituée dans la fiole et l'adaptateur bien en place sur la fiole, mais enlevez la seringue vide de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



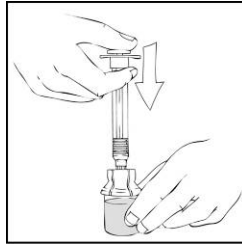
2. Reconstituez la solution Xyntha Solofuse selon les instructions fournies dans la trousse Xyntha Solofuse, sans oublier d'enlever la majeure partie de l'air qui se trouve dans le compartiment de la solution reconstituée.



3. Retirez le capuchon protecteur bleu de la seringue Solofuse, puis vissez la seringue Solofuse à l'adaptateur de la fiole de Xyntha; pour ce faire, insérez l'extrémité de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur, tout en poussant et en tournant fermement la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le raccord soit solide.

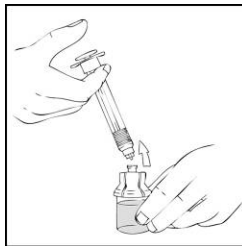


4. Enfoncez lentement le piston de la seringue pour injecter tout le contenu de celle-ci dans la fiole de Xyntha. Il se peut que le piston recule légèrement lorsque vous le relâchez.

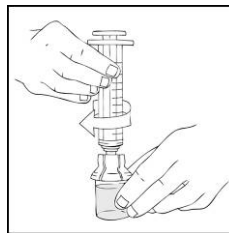


5. Enlevez la seringue Solofuse vide de l'adaptateur et jetez-la.

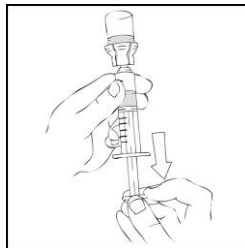
Note : Si la seringue tourne sans se détacher de l'adaptateur, saisissez-la par le col (partie blanche) et tournez.



6. Fixez une seringue Luer Lock stérile de 10 cc ou plus à l'adaptateur de la fiole. Vous devrez peut-être injecter un peu d'air dans la fiole pour faciliter l'aspiration du contenu.



7. Retournez la fiole et aspirez lentement la solution dans la seringue.



8. Enlevez la seringue de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jetez la fiole sans retirer l'adaptateur.

9. Fixez la tubulure à perfusion à la seringue Luer Lock tel qu'indiqué.

Note : Jetez toute la solution inutilisée, la seringue Xyntha Solofuse vide et les autres fournitures médicales usagées dans un contenant spécialement conçu pour les déchets médicaux qui pourraient être dangereux pour autrui s'ils ne sont pas manipulés avec soin.



Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Xyntha, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez une dose de ce médicament, prenez votre prochaine dose sans tarder et poursuivez le traitement aux intervalles indiqués par votre médecin. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

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

Lorsque vous prenez ou recevez Xyntha, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- réactions allergiques
- sensation de froid
- douleur à la poitrine
- battements cardiaques rapides
- transpiration
- somnolence
- faiblesse musculaire
- perte d'appétit
- douleur musculaire
- douleur
- toux
- essoufflement
- diarrhée
- crampes dans le ventre
- altération du goût
- douleur ou inflammation au point d'injection
- faiblesse

Communiquez immédiatement avec votre médecin pour l'hémophilie si un saignement ne s'arrête pas comme prévu.

Il est possible que votre corps produise des anticorps, ou des inhibiteurs, contre Xyntha, ce qui empêcherait Xyntha d'agir correctement. Si la dose habituelle de Xyntha n'arrête pas un saignement, appelez votre médecin ou votre infirmière pour l'hémophilie. Vous devriez subir un test de dépistage d'inhibiteurs du facteur VIII.

Il existe d'autres effets secondaires possibles de Xyntha. Appelez votre médecin ou votre infirmière pour l'hémophilie sans tarder si un effet secondaire devient grave, si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant ou si un effet secondaire vous inquiète.

Dites à tous les médecins, les dentistes et les pharmaciens qui vous traitent que vous prenez Xyntha.

Si vous êtes sur le point de commencer à prendre un nouveau médicament, dites à votre médecin et à votre pharmacien que vous prenez Xyntha.

Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Xyntha, dites-le à votre médecin pour l'hémophilie et au médecin qui vous suivra durant votre grossesse.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Maux de tête			✓
RARE			✓
Fièvre			✓
Nausée			✓
Vomissements			✓
TRÈS RARE			
Le saignement ne s'arrête pas comme prévu après la perfusion de Xyntha		✓	
La quantité de Xyntha est augmentée pour arrêter un saignement		✓	
Frissons			✓
Bouffées de chaleur			✓
Réactions allergiques (éruptions cutanées, démangeaisons, sensation de serrement à la poitrine, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, sensation qu'on va s'évanouir, battements cardiaques rapides, essoufflement ou enflure du visage)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez la fiole de poudre Xyntha et la seringue de diluant au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

Xyntha peut être conservé à une température ambiante n'excédant pas 25 °C pendant un maximum de 3 mois sans dépasser la date d'expiration. Vous devriez écrire, dans l'espace prévu sur la boîte, la date à laquelle Xyntha est mis à la température ambiante. Après avoir été conservé à la température ambiante, le produit peut être remis au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration. Ne pas conserver Xyntha à la température ambiante, puis le remettre au réfrigérateur plus d'une fois.

ÉVITEZ le gel.

N'utilisez PAS Xyntha après la date d'expiration (mois et année) indiquée sur l'étiquette, même s'il a été conservé comme il faut.

Évitez d'exposer les fioles de Xyntha à la lumière.

Xyntha ne contient aucun agent de conservation. Utilisez la solution le plus tôt possible après la reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à la température ambiante et doit être utilisée en moins de 3 heures.

N'utilisez PAS Xyntha si la solution n'est pas claire ou légèrement nacrée, et incolore.

Gardez Xyntha (et les aiguilles) hors de la portée des jeunes enfants.

Pour en savoir plus sur Xyntha :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 17 novembre 2022