

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **HEMLIBRA**[®]

émicizumab injectable

Solution

12 mg/0,4ml (30 mg/ml) 30 mg/ml, 60 mg/0,4 ml (150 mg/ml), 105 mg/0,7 ml (150 mg/ml), 150 mg/ml,
300 mg/2 ml (150 mg/ml)

Sous-cutanée

Norme pharmaceutique reconnue

Antihémorragique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date d'approbation initiale :
2 août 2018

Date de révision :
6 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 289000

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2021

TABLE DES MATIÈRES

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 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	16
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	16
8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3 Interactions médicament-comportement	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17
9.5 Interactions médicament-aliment.....	18

9.6	Interactions médicament- plante médicinale.....	18
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	21
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		23
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	24
14.1	Études cliniques par indication	24
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	37
14.3	Immunogénicité	38
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	39
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Hemlibra® (émicizumab injectable) est indiqué en prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : les données sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de Hemlibra ont été recueillies chez 137 patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité ou l'innocuité de Hemlibra chez les patients de moins d'un an. Sur la base des données reçues et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Hemlibra chez les patients pédiatriques ont été établies; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication de ce médicament pour utilisation pédiatrique (voir Posologie recommandée et modification posologique [4.2] et Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques [10.3]).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : les études cliniques sur Hemlibra n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'il y a des différences d'innocuité et d'efficacité comparativement aux patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Hemlibra est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement [6].

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les réactions indésirables graves suivantes ont été signalées lorsque, en moyenne, une quantité cumulative > 100 U/kg/24 heures de concentré de complexe prothrombinique activé (CCPa) a été administrée pendant au moins 24 heures à des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra.

- Microangiopathie thrombotique (MAT)
- Thromboembolie

Suspendre l'administration du CCPa au moins 24 heures avant de commencer l'administration de Hemlibra et éviter d'utiliser un CCPa pendant le traitement par Hemlibra à moins qu'il n'y ait pas d'autres options/choix de traitement possibles. Si un CCPa est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, la dose initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg. Si un CCPa est administré, surveiller le patient pour détecter l'apparition d'une microangiopathie thrombotique et de manifestations thrombotiques. Cesser l'administration du CCPa et suspendre l'administration de Hemlibra si des symptômes surviennent (voir Mises en garde et précautions [7]).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie ou des troubles hémorragiques.
- Le traitement par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII doit être arrêté le jour précédant l'instauration du traitement par Hemlibra (voir Mises en garde et précautions, Système sanguin [7]).
- Le traitement prophylactique par un facteur VIII peut être poursuivi pendant les 7 premiers jours du traitement par Hemlibra.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose d'attaque recommandée de Hemlibra est de 3 mg par kg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines, par injection sous-cutanée. Ce schéma est suivi d'une dose d'entretien administrée une semaine après la dernière dose d'attaque. Le choix de la dose d'entretien dépend de la préférence du médecin et du patient/soignant, selon le schéma posologique le plus propice à l'adhésion au traitement compte tenu de l'âge et du poids du patient, de la manière indiquée ci-dessous.

Utilisation chez les adolescents et les adultes pesant \geq 40 kilogrammes (kg)

La dose d'entretien recommandée chez les adolescents (12–17 ans) et les adultes (\geq 18 ans) pesant \geq 40 kg et présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII est de 1,5 mg/kg une fois par semaine, de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, administrées par injection sous-cutanée. Aucune modification de la posologie de Hemlibra n'est recommandée.

Utilisation chez les enfants et les patients pesant moins de 40 kg

La dose d'entretien recommandée pour les patients pédiatriques (< 12 ans) quel que soit leur poids ou pour les patients de tout âge pesant < 40 kg, présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII, est de 1,5 mg/kg une fois par semaine ou de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, administrée par injection sous-cutanée. Aucune modification de la posologie n'est recommandée chez les patients pédiatriques (voir Études cliniques, Résultats des études [14.1] et Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques [10.3]).

Utilisation chez les personnes âgées

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients âgés de ≥ 65 ans. On ne dispose d'aucune donnée sur les patients âgés de plus de 75 ans (voir Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques [10.3]).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Hemlibra n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique grave (voir Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques [10.3]).

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est nécessaire.

4.4 Administration

Hemlibra est réservé à une utilisation sous-cutanée. Hemlibra doit être administré selon une technique aseptique appropriée.

L'injection doit se limiter aux points d'injection recommandés : l'abdomen, la face externe du haut des bras et les cuisses (voir Pharmacocinétique, Absorption [10.3]). Il n'y a aucune donnée disponible sur l'injection dans d'autres régions du corps.

L'administration de Hemlibra par injection sous-cutanée dans la face externe du haut des bras doit être faite par un soignant du patient ou un professionnel de la santé.

L'utilisation de différents sites d'injection en alternance peut contribuer à prévenir ou à réduire les réactions au point d'injection (voir Effets indésirables, Effets indésirables observés au cours des études cliniques [8.2]). L'injection sous-cutanée de Hemlibra ne doit pas être pratiquée dans des régions de peau présentant des rougeurs, des ecchymoses, une sensibilité, une induration, des grains de beauté ou des cicatrices.

Pendant le traitement par Hemlibra, les autres produits médicaux en administration sous-cutanée doivent préférablement être injectés dans des régions anatomiques différentes.

Administration par le patient ou un soignant

Hemlibra est destiné à être utilisé selon les instructions d'un professionnel de la santé. Après avoir été adéquatement formé à la technique d'injection sous-cutanée, un patient peut s'auto-injecter Hemlibra, ou le soignant du patient peut lui administrer Hemlibra, si le médecin le juge approprié.

Le médecin et le soignant doivent déterminer s'il est approprié qu'un enfant s'auto-injecte Hemlibra. Toutefois, l'auto-administration n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 7 ans.

Instructions pour l'administration

La solution de Hemlibra est une solution stérile, sans agent de conservation et prête à l'emploi, pour injection sous-cutanée sans dilution préalable.

Il faut inspecter visuellement la solution de Hemlibra pour s'assurer de l'absence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration. Hemlibra est une solution incolore à légèrement jaune. La solution de Hemlibra doit être jetée si des particules sont visibles ou si le produit présente une coloration anormale.

Se reporter aux renseignements destinés au patient sur Hemlibra pour obtenir les instructions de manipulation à suivre pour combiner des fioles dans une seringue. Ne pas combiner des fioles de Hemlibra de différents dosages (30 mg/ml et 150 mg/ml) dans une même seringue.

Les fioles contenant la solution de Hemlibra pour injection sont à usage unique seulement.

Une seringue, une aiguille de transfert avec filtre et une aiguille à injection sont nécessaires pour prélever la solution de Hemlibra dans la fiole et l'injecter en sous-cutané.

Une seringue de 1 ml doit être utilisée pour injecter un volume de solution de Hemlibra allant jusqu'à 1 ml. Une seringue de 2 à 3 ml doit être utilisée pour administrer les doses de Hemlibra dont le volume est supérieur à 1 ml et inférieur ou égal à 2 ml.

Des recommandations relatives aux seringues et aux aiguilles sont fournies pour s'assurer de l'administration correcte et sécuritaire de Hemlibra. Ces critères reposent sur des considérations liées à la manipulation du produit (p. ex. précision de la dose, injection sous-cutanée), sur les caractéristiques de Hemlibra (p. ex. sa viscosité) et sur la compatibilité entre Hemlibra et les instruments utilisés.

Seringue de 1 ml

Critères : seringue transparente en polypropylène ou en polycarbonate avec embout Luer-Lock™ (utiliser sinon une seringue avec embout Luer-Slip), graduations de 0,01 ml, stérile, pour injection seulement, à usage unique, sans latex et non pyrogène.

Seringue de 2 à 3 ml

Critères : seringue transparente en polypropylène ou en polycarbonate avec embout Luer-Lock™ (utiliser sinon une seringue avec embout Luer-Slip), graduations de 0,1 ml, stérile, pour injection seulement, à usage unique, sans latex et non pyrogène.

Aiguille de transfert avec filtre

Critères : aiguille en acier inoxydable avec raccord Luer-Lock™ (utiliser sinon une seringue avec raccord Luer-Slip), stérile, de calibre 18, de 1 à 1½ po de long, à bout émoussé ou à biseau simple (ou semi-émoussé), à usage unique, sans latex, contenant un filtre de 5 microns et non pyrogène.

Aiguille à injection

Critères : aiguille en acier inoxydable avec raccord Luer-Lock™ (utiliser sinon une seringue avec raccord Luer-Slip), stérile, de calibre 26 (intervalle acceptable : 25–27), préférablement de 3/8 po de long ou au maximum de ½ po de long, à usage unique, sans latex et non pyrogène comprenant de préférence un dispositif de protection de l'aiguille.

Une fois transféré de la fiole à la seringue, le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement, car il ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Hemlibra et les seringues et aiguilles recommandées.

Mise au rebut des seringues/objets tranchants et pointus

Les procédures qui suivent doivent être rigoureusement respectées pour l'utilisation et la mise au rebut des seringues :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer les aiguilles et les seringues utilisées dans un contenant pour objets tranchants et pointus (contenant jetable résistant aux perforations).

Mise au rebut des médicaments inutilisés/périmés

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit au minimum. Il ne faut pas jeter les médicaments avec les eaux usées et il faut éviter de les jeter dans les ordures ménagères.

Utiliser les « systèmes de collecte » disponibles selon l'endroit. Il faut suivre la procédure locale de mise au rebut des médicaments inutilisés/périmés.

4.5 Dose oubliée

Si un patient manque l'injection sous-cutanée prévue de Hemlibra, il faut lui donner l'instruction de prendre la dose manquée dès que possible, avant le jour de la prochaine dose prévue. Le patient devra ensuite administrer la prochaine dose au jour d'injection habituel prévu. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose manquée.

5 SURDOSAGE

L'expérience qu'on a du surdosage de Hemlibra est limitée. L'administration accidentelle d'une surdose peut entraîner une hypercoagulabilité.

Les patients qui reçoivent accidentellement une surdose doivent communiquer immédiatement avec leur médecin et être surveillés de près.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution, en fioles : 12 mg/0,4 ml (30 mg/ml), 30 mg/ml, 60 mg/0,4 ml (150 mg/ml), 105 mg/0,7 ml (150 mg/ml), 150 mg/ml, 300 mg/2 ml (150 mg/ml)	L-arginine, acide L-aspartique, L-histidine, poloxamère 188, eau pour injection

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, l'appellation commerciale et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés (ou mentionnés) dans le dossier du patient.

Recommander aux patients/soignants de consigner le numéro de lot du produit lorsque Hemlibra est administré en dehors d'un établissement de santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune donnée probante indiquant que le traitement par Hemlibra est associé à une augmentation des réactions indésirables pouvant entraîner une altération de la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Système sanguin

Microangiopathie thrombotique associée à Hemlibra et concentré de complexe prothrombinique activé

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés lors d'un essai clinique chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra lorsqu'une quantité cumulative moyenne > 100 U/kg/24 heures de CCPa (concentré de complexe prothrombinique activé) a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir Effets indésirables, Microangiopathie thrombotique [8]). Le traitement des manifestations de MAT a consisté à administrer des soins de soutien avec ou sans plasmaphérèse et hémodialyse. Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une lésion rénale aiguë, sans déficit grave de l'activité de la protéine ADAMTS13. Une amélioration a été mise en évidence dans la semaine suivant l'interruption de l'administration du

CCPa.

Les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra doivent être surveillés pour détecter le développement d'une MAT lorsqu'un CCPa est administré. En présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une MAT, le professionnel de la santé doit immédiatement cesser l'administration du CCPa et interrompre le traitement par Hemlibra, puis instaurer la prise en charge indiquée sur le plan clinique. Les professionnels de la santé et les patients/soignants doivent évaluer au cas par cas les bienfaits de reprendre la prophylaxie par Hemlibra après la disparition complète de la MAT, au regard des risques que cela comporte.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients qui présentent un risque élevé de MAT (p. ex. ceux ayant des antécédents médicaux ou familiaux de MAT) ou qui reçoivent des médicaments concomitants qui constituent un facteur de risque avéré de survenue d'une MAT (p. ex. cyclosporine, quinine, tacrolimus).

Thromboembolie associée à Hemlibra et concentré de complexe prothrombinique activé

Des manifestations thrombotiques ont été rapportées dans un essai clinique chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra lorsqu'une quantité cumulative moyenne > 100 U/kg/24 heures de CCPa a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir Effets indésirables, Manifestations thrombotiques [8]). Aucun cas n'a nécessité d'anticoagulothérapie. Des signes d'amélioration ou de disparition ont été observés après l'arrêt de l'administration du CCPa.

Les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra doivent être surveillés pour détecter le développement d'une thromboembolie lorsqu'un CCPa est administré. En présence de signes cliniques ou de résultats d'examen d'imagerie ou d'analyses de laboratoire évoquant une manifestation thrombotique, le professionnel de la santé doit immédiatement cesser l'administration du CCPa et interrompre le traitement par Hemlibra, puis instaurer la prise en charge indiquée sur le plan clinique. Les professionnels de la santé et les patients/soignants doivent évaluer au cas par cas les bienfaits de reprendre la prophylaxie par Hemlibra après la disparition complète de la manifestation thrombotique, au regard des risques que cela comporte. Si un agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, consulter les recommandations posologiques ci-dessous pour l'utilisation d'agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII.

Recommandations pour l'utilisation d'agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII

Le traitement par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII doit être arrêté le jour précédant l'instauration du traitement par Hemlibra.

Les professionnels de la santé doivent aborder avec tous les patients ou les soignants la dose et le calendrier d'administration précis des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII à utiliser, lorsque cela est nécessaire pendant la prophylaxie par Hemlibra.

Hemlibra augmente la coagulabilité des patients. La dose d'agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII nécessaire peut donc être plus faible que celle qui serait utilisée en l'absence d'une prophylaxie par Hemlibra. La dose et la durée du traitement par des agents court-circuitant

l'activité des inhibiteurs du facteur VIII dépendront du site et de l'ampleur de l'hémorragie et de l'état clinique du patient. Éviter d'utiliser un CCPa à moins qu'il n'y ait pas d'autres options/choix de traitement possibles. Si un CCPa est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, la dose initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg. Si l'hémorragie n'est pas maîtrisée par une dose initiale de CCPa pouvant aller jusqu'à 50 U/kg, des doses de CCPa supplémentaires doivent être administrées selon les instructions ou sous la supervision d'un médecin, et la dose totale de CCPa ne doit pas dépasser 100 U/kg dans les 24 premières heures du traitement. Les médecins traitants doivent soigneusement évaluer le risque de MAT et de thromboembolie au regard du risque hémorragique lorsqu'ils envisagent de traiter par CCPa au-delà d'un maximum de 100 U/kg dans les 24 premières heures.

Dans les essais cliniques, aucun cas de microangiopathie thrombotique ni aucune manifestation thrombotique n'ont été observés en association avec l'utilisation de FVII humain activé recombinant (rFVIIa) employé seul chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra. Des examens non cliniques ont montré un effet procoagulant de l'émicizumab sur le rFVIIa; il est donc impossible d'écarter le risque de thromboembolie.

Les recommandations posologiques pour les agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII doivent être suivies pendant au moins 6 mois après l'interruption de la prophylaxie par Hemlibra (voir Pharmacocinétique, Élimination [10.3]).

Système immunitaire

La présence d'anticorps dirigés contre l'émicizumab et d'anticorps neutralisants contre l'émicizumab a été signalée respectivement chez 5,1 et 2,7 % des patients traités par Hemlibra dans le cadre d'essais cliniques (voir Études cliniques, Immunogénicité [14.3]). Chez la plupart des patients présentant des anticorps dirigés contre l'émicizumab, aucune variation de la concentration plasmatique d'émicizumab ni augmentation des manifestations hémorragiques n'a été observée; toutefois, dans des cas peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), la présence d'anticorps neutralisants contre l'émicizumab parallèlement à une diminution de la concentration d'émicizumab peut être associée à une perte d'efficacité.

Lorsque des signes cliniques de perte d'efficacité (p. ex. fréquence accrue de manifestations hémorragiques perthérapeutiques) apparaissent, il convient d'effectuer promptement une évaluation médicale pour en connaître la cause et d'envisager, éventuellement, un changement de traitement.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Interférence avec les tests de coagulation en laboratoire

Hemlibra influence les résultats des tests basés sur la voie de coagulation intrinsèque, notamment le temps de coagulation activé (ACT pour activated clotting time), le temps de céphaline activé (TCA) et tous les tests basés sur le TCA, comme le test de l'activité du facteur VIII en un temps (voir le Tableau 2 ci-dessous). Par conséquent, chez les patients traités par Hemlibra, il ne faut pas utiliser les résultats de tests de laboratoire basés sur la voie de coagulation intrinsèque pour surveiller l'activité de Hemlibra, pour déterminer la dose de facteur de remplacement ou d'anticoagulant, ou pour déterminer les titres des inhibiteurs du facteur VIII. Les tests de laboratoire qui sont ou ne sont pas influencés par

Hemlibra sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous (voir Interactions médicament-épreuves de laboratoire [9.7]).

Tableau 2 Résultats de tests de coagulation influencés ou non par Hemlibra

Résultats influencés par Hemlibra	Résultats non influencés par Hemlibra
Temps de céphaline activé (TCA) Dosages Bethesda (basés sur la coagulation) pour déterminer les titres d'inhibiteur du FVIII Tests en un temps de l'activité d'un seul facteur basés sur le TCA (p. ex. l'activité du FVIII) Test de résistance à la protéine C activée (RPCa) basé sur le TCA Temps de coagulation activé (ACT pour <i>activated clotting time</i>)	Dosages Bethesda (par méthode chromogène avec des protéines d'origine bovine) pour déterminer les titres d'inhibiteur du FVIII Temps de thrombine (TT) Tests en un temps de l'activité d'un seul facteur basés sur le temps de prothrombine Tests de l'activité d'un seul facteur autre que le FVIII par méthode chromogène* Tests immunologiques (p. ex. ELISA, méthodes turbidimétriques) Tests génétiques de recherche des mutations pour les facteurs de coagulation (p. ex. le facteur V de Leiden, la mutation en position 20210 du gène de la prothrombine)
* Pour des considérations importantes sur les tests de l'activité du FVIII par méthode chromogène, voir Interactions médicament-épreuves de laboratoire [9.7].	

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a aucune étude clinique sur l'utilisation de Hemlibra chez les femmes enceintes. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Hemlibra puisque la majorité des patients ayant reçu ce médicament sont des hommes. On ne sait pas si Hemlibra peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de se reproduire. Hemlibra ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Contraception

Les femmes aptes à procréer qui reçoivent Hemlibra doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Hemlibra et pour au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (voir Pharmacocinétique, Élimination [10.3]).

Travail et accouchement

On n'a pas établi l'innocuité de l'utilisation de Hemlibra pendant le travail et l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'émicizumab est excrété dans le lait maternel humain. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de l'émicizumab sur la lactation ou sa présence dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines se retrouvent dans le lait maternel. Les bienfaits de l'allaitement pour la santé et le développement doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique de recevoir Hemlibra pour la mère, et toute réaction indésirable potentielle à Hemlibra ou à l'affection sous-jacente de la mère chez l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de Hemlibra ont été établies chez les patients pédiatriques. L'utilisation de Hemlibra chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A (avec ou sans inhibiteurs du facteur VIII) est appuyée par deux études à répartition aléatoire (HAVEN 3 et HAVEN 1) et trois études à un seul groupe de traitement (HAVEN 6, HAVEN 4 et HAVEN 2).

Ces cinq études cliniques totalisent 137 patients pédiatriques appartenant aux tranches d'âge suivantes : 61 adolescents (âgés de 12 ans à < 18 ans), 71 enfants (âgés de 2 ans à < 12 ans) et 5 nourrissons (âgés de 1 mois à < 2 ans) (voir Études cliniques, Études cliniques par indication [14.1]). Les résultats sur l'innocuité et l'efficacité ont été cohérents avec ceux observés chez les adultes.

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de Hemlibra n'ont pas été testées spécifiquement dans la population gériatrique. Les études cliniques sur Hemlibra ont inclus 15 patients âgés de 65 ans ou plus. La biodisponibilité relative a diminué avec l'âge, mais aucune différence importante sur le plan clinique de la pharmacocinétique de l'émicizumab n'a été observée entre les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans (voir Posologie recommandée et modification posologique [4.2] et Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques [10.3]).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables au médicament (RIM) présentées proviennent des données regroupées de cinq essais cliniques de phase III (trois études menées chez des adultes et des adolescents [HAVEN 1, l'étude BH29884; HAVEN 3, l'étude BH30071; HAVEN 4, l'étude BO39182]), d'une étude pédiatrique (HAVEN 2, l'étude BH29992) et d'une étude menée chez tous les groupes d'âge (HAVEN 6, l'étude BO41423), dans lesquels 444 patients atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose de Hemlibra comme prophylaxie de routine. Trois cent sept patients (69,1 %) étaient des adultes (âgés de ≥ 18 ans) (dont deux étaient de sexe féminin), 61 (13,7 %) étaient des adolescents (âgés de ≥ 12 ans à < 18 ans), 71 (16,0 %) étaient des enfants (âgés de ≥ 2 à < 12 ans) et cinq (1,1 %) étaient des nourrissons (âgés de ≥ 1 mois à < 2 ans). La durée médiane d'exposition pour l'analyse de l'innocuité dans toutes les études était de 32,0 semaines (intervalle : 0,1 à 94,3 semaines).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions

indésirables qui sont observées peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Trois patients (0,7 %) recevant une prophylaxie par Hemlibra dans les essais cliniques de phase III regroupés ont abandonné le traitement en raison de RIM, consistant en une microangiopathie thrombotique, en une nécrose cutanée concomitante à une thrombophlébite superficielle et en une céphalée.

Les réactions indésirables au médicament observées dans les essais cliniques chez les patients qui recevaient Hemlibra sont présentées selon la classification par système et organe de MedDRA (Tableau 3).

Tableau 3 Résumé des réactions indésirables au médicament signalées chez ≥ 1 % des patients dans les essais cliniques regroupés sur Hemlibra

Classification par système et organe	Nombre de patients (N = 444) n (%)
RIM (terme préférentiel, MedDRA)	
Affections générales et anomalies au site d'administration	
Réactions au point d'injection	86 (19,4 %)
Pyrexie	23 (5,2 %)
Affections du système nerveux	
Céphalée	62 (14,0 %)
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	21 (4,7 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie	63 (14,2 %)
Myalgie	13 (2,9 %)

Description de réactions indésirables au médicament sélectionnées

Les réactions indésirables au médicament les plus graves rapportées dans les essais cliniques sur Hemlibra ont été la MAT et des manifestations thrombotiques, notamment une thrombose du sinus caverneux et une thrombose veineuse superficielle concomitante à une nécrose cutanée (voir ci-dessous et Mises en garde et précautions [7]).

Microangiopathie thrombotique

D'après les données regroupées des essais cliniques de phase III, des manifestations de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportées chez moins de 1 % des patients (3/444) et chez 9,7 % des patients (3/31) qui avaient reçu au moins une dose de CCPa. Les 3 cas de MAT se sont tous produits alors qu'une quantité cumulative moyenne > 100 U/kg/24 heures de CCPa avait été administrée pendant 24 heures ou plus durant une manifestation traitée (voir Mises en garde et

précautions, Système sanguin, Microangiopathie thrombotique [7]). Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une lésion rénale aiguë, sans déficit grave de l'activité de la protéine ADAMTS13.

Manifestations thrombotiques

D'après les données regroupées des essais cliniques de phase III, des manifestations thrombotiques graves ont été rapportées chez moins de 1 % des patients (2/444) et chez 6,5 % des patients (2/31) qui avaient reçu au moins une dose de CCPa. Les 2 manifestations thrombotiques graves se sont produites alors qu'une quantité cumulative moyenne > 100 U/kg/24 heures de CCPa avait été administrée pendant 24 heures ou plus durant une manifestation traitée (voir Mises en garde et précautions, Système sanguin, Manifestations thrombotiques [7]).

Caractérisation du traitement par CCPa dans les essais cliniques pivots

Il y a eu 82 cas de traitement par CCPa, dont huit cas (10 %) ont consisté à administrer une quantité cumulative moyenne > 100 U/kg/24 heures de CCPa pendant 24 heures ou plus; deux des huit traitements ont été associés à des manifestations thrombotiques, et trois des huit traitements ont été associés à une MAT (Tableau 4). Aucune MAT ni aucune manifestation thrombotique n'ont été associées aux autres cas de traitement par CCPa. Sur tous les cas de traitement par CCPa, 68 % ont consisté à administrer une seule perfusion < 100 U/kg.

Tableau 4 Caractérisation du traitement par CCPa* dans les essais cliniques regroupés

Durée du traitement par CCPa	Quantité cumulative moyenne de CCPa administrée sur 24 heures (U/kg/24 heures)		
	< 50	50–100	> 100
< 24 heures	9	47	13
24–48 heures	0	3	1 ^a
> 48 heures	1	1	7 ^b

* Un cas de traitement par CCPa est défini comme toutes les doses de CCPa reçues par un patient, quelle que soit la raison, jusqu'à un intervalle sans administration du traitement de 36 heures. Comprend tous les cas de traitement par CCPa, à l'exclusion de ceux suivis pendant les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra et de ceux suivis 30 jours après l'arrêt du traitement par Hemlibra.

^a Manifestation thrombotique (1 cas)

^b Manifestation thrombotique (1 cas) et microangiopathie thrombotique (3 cas)

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection (RPI) ont été très fréquemment rapportées (19,4 %) dans les essais cliniques. Toutes les RPI observées dans les essais cliniques sur Hemlibra ont été rapportées comme étant non graves et d'intensité légère à modérée; 94,9 % des RPI ont disparu sans traitement. Les symptômes de RPI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : érythème au point d'injection (10,6 %), douleur au point d'injection (4,1 %), prurit au point d'injection (2,9 %) et enflure au point d'injection (2,7 %).

Immunogénicité

Dans les essais cliniques de phase III regroupés portant sur Hemlibra, 4,9 % des patients (36/739) ont obtenu un résultat positif à un test de détection des anticorps dirigés contre l'émicizumab et 2,6 % des patients (19/739) ont présenté une production d'anticorps neutralisants contre l'émicizumab. Quatre patients (0,5 %) ayant produit des anticorps neutralisants contre l'émicizumab ont présenté une diminution de la concentration d'émicizumab. En raison de cette diminution de la concentration d'émicizumab, leur taux annualisé de traitement des manifestations hémorragiques et le taux annualisé de toutes les manifestations hémorragiques étaient plus élevés comparativement aux taux des patients qui n'avaient pas d'anticorps dirigés contre l'émicizumab. La présence d'anticorps dirigés contre l'émicizumab (y compris des anticorps neutralisants) n'a pas eu d'effet clinique apparent sur l'innocuité (voir Études cliniques, Immunogénicité [14.3]).

Les données reflètent le nombre de patients chez qui on a confirmé la présence d'anticorps dirigés contre l'émicizumab par dosage immunoenzymatique (ELISA) et/ou la présence d'anticorps neutralisants contre l'émicizumab par un test de l'activité du FVIII par méthode chromogène. Les résultats des tests d'immunogénicité peuvent être influencés par plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement, l'utilisation concomitante de produits médicaux et une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, comparer l'incidence de la formation d'anticorps dirigés contre l'émicizumab et l'incidence de la formation d'anticorps associée à d'autres produits peut être trompeur.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité de Hemlibra ont été établies chez des patients pédiatriques. L'utilisation de Hemlibra chez des patients pédiatriques atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du FVIII est appuyée par l'essai à répartition aléatoire HAVEN 1 (BH29884), l'essai à un seul groupe de traitement HAVEN 2 (BH29992) et l'essai HAVEN 6 (BO41423). Les données regroupées relatives à l'innocuité chez les enfants comprenaient des patients pédiatriques dans les tranches d'âge suivantes : 61 adolescents (âgés de 12 ans à < 18 ans), 71 enfants (âgés de 2 ans à < 12 ans) et 5 nourrissons (âgés de 1 an à < 2 ans). Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les différentes tranches d'âge (voir Études cliniques, Études cliniques par indication [14.1]).

En général, le type de réactions indésirables observé chez les patients pédiatriques traités par Hemlibra a été semblable à celui observé chez les patients adultes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : microangiopathie thrombotique (0,8 %)

Infections et infestations : thrombose du sinus caverneux (0,3 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : nécrose cutanée (0,3 %)

Troubles vasculaires : thrombophlébite superficielle (0,3 %)

8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables au médicament suivantes ont été observées dans le cadre de la pharmacovigilance de Hemlibra (Tableau 5). Les réactions indésirables au médicament observées pendant la pharmacovigilance sont présentées selon la classification par système et organe de MedDRA.

Tableau 5 Réactions indésirables au médicament observées pendant la pharmacovigilance

Classification par système et organe	Fréquence
RIM (terme préférentiel, MedDRA)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Angio-œdème ^a	Peu fréquent
Urticaire ^b	Fréquent
Éruption cutanée ^b	Fréquent

^a Fréquence estimée à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % dans la population de l'analyse de l'innocuité de l'essai clinique

^b Fréquence dérivée des données de l'essai clinique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Sans objet

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude appropriée ou bien contrôlée sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec Hemlibra.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet

9.4 Interactions médicament-médicament

L'expérience clinique indique que des interactions médicamenteuses existent probablement entre Hemlibra et le CCPa (voir Mises en garde et précautions, Système sanguin [7] et Effets indésirables observés au cours des études cliniques [8]).

Une hypercoagulabilité associée à l'administration de rFVIIa ou de FVIII avec Hemlibra est possible d'après les expériences précliniques menées.

Hemlibra augmente le potentiel de coagulabilité; par conséquent, la dose de facteur de coagulation nécessaire pour atteindre l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Effet de Hemlibra sur les tests de coagulation

Hemlibra restaure l'activité du cofacteur FVIIIa (facteur VIII activé manquant) dans le complexe ténase. Les tests de coagulation basés sur la coagulation intrinsèque (p. ex. le TCA) mesurent le temps de coagulation total y compris le temps d'activation du FVIII en FVIIIa par la thrombine. De tels tests basés sur la voie de coagulation intrinsèque donneront des temps de coagulation raccourcis lors de l'administration de Hemlibra, puisqu'aucune activation par la thrombine n'est nécessaire. Le temps de coagulation intrinsèque trop court faussera alors les résultats de tous les tests de l'activité d'un seul facteur basés sur le TCA, comme le test en un temps de l'activité du FVIII (voir Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire [7]). En revanche, les résultats des tests de l'activité d'un seul facteur utilisant une méthode chromogène ou immunologique ne sont pas faussés par Hemlibra et peuvent être utilisés pour surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement, en prenant en compte les considérations spécifiques sur les tests de l'activité du FVIII selon une méthode chromogène décrites ci-dessous.

Les tests de l'activité du FVIII utilisant une méthode chromogène peuvent être fabriqués soit à partir de protéines de coagulation humaines, soit à partir de protéines de coagulation bovines. Les tests contenant des facteurs de coagulation humains réagissent à Hemlibra, mais peuvent aboutir à une surestimation du potentiel hémostatique clinique de Hemlibra. Par contre, les tests contenant des facteurs de coagulation d'origine bovine ne sont pas sensibles à Hemlibra (aucune activité mesurée) et peuvent être utilisés pour surveiller l'activité du FVIII endogène ou perfusé, ou l'activité des inhibiteurs du FVIII.

Hemlibra reste actif en présence d'inhibiteurs du FVIII et produira donc un résultat faux négatif dans les dosages Bethesda basés sur la coagulation pour l'inhibition fonctionnelle du FVIII. À la place, on peut utiliser un dosage Bethesda chromogène utilisant un test chromogène à base de FVIII d'origine bovine qui n'est pas sensible à Hemlibra.

En raison de la longue demi-vie de Hemlibra, les effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose (voir Pharmacocinétique, Élimination [10.3]).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'émicizumab forme un pont entre le facteur IX activé et le facteur X pour restaurer la fonction naturelle du facteur VIII activé manquant chez les patients atteints d'hémophilie A et qui est nécessaire à une

hémostase efficace.

L'émicizumab n'a aucune relation structurelle ni homologie de séquence avec le FVIII et, en tant que tel, n'induit pas ou n'accentue pas la formation d'inhibiteurs dirigés directement contre le FVIII.

10.2 Pharmacodynamie

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation lié à l'X, résultant d'un déficit en FVIII fonctionnel et entraînant des hémorragies dans les articulations, les muscles et les organes internes, de façon spontanée ou à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement prophylactique par Hemlibra raccourcit le TCA et augmente l'activité du FVIII rapportée (à l'aide d'un test chromogène avec des facteurs de coagulation humains). Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas le véritable effet hémostatique de l'émicizumab *in vivo* (le TCA est trop court et l'activité du FVIII rapportée peut être surestimée), mais ils fournissent une indication relative de l'effet procoagulant de l'émicizumab.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'émicizumab a été déterminée par une analyse non compartimentale chez des sujets en santé et en menant une analyse pharmacocinétique de population sur une base de données composée de 389 patients atteints d'hémophilie A.

Absorption : après une administration sous-cutanée à des patients atteints d'hémophilie A, la demi-vie d'absorption a été de 1,6 jour. Après de multiples administrations sous-cutanées d'une dose de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines à des patients atteints d'hémophilie A, les concentrations plasmatiques minimales moyennes d'émicizumab sont passées à $52,6 \pm 13,6$ µg/ml à la semaine 5.

La C_{\min} moyenne, la C_{\max} moyenne et le rapport C_{\max}/C_{\min} moyen (\pm ET) à l'état d'équilibre aux doses d'entretien recommandées, soit 1,5 mg/kg une fois par semaine, 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 6 mg/kg toutes les 4 semaines sont illustrés au Tableau 6.

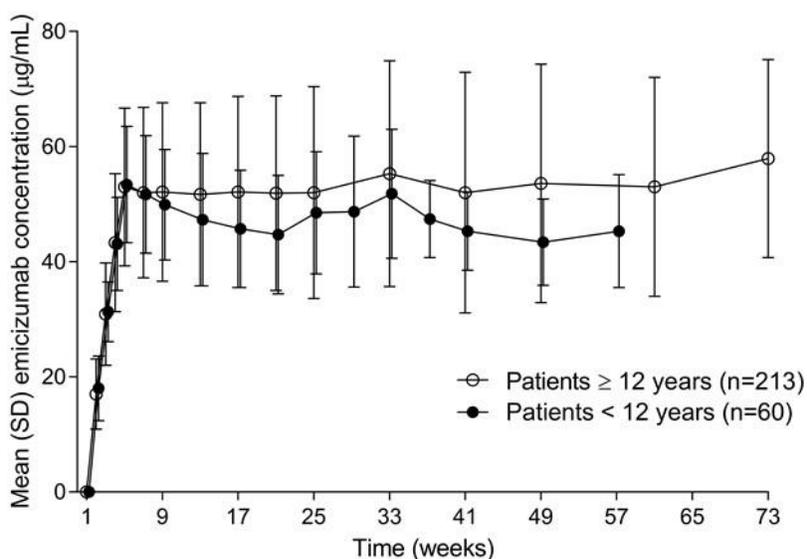
Tableau 6 Concentrations moyennes (\pm ET) à l'état d'équilibre de l'émicizumab

Paramètres	Dose d'entretien		
	1,5 mg/kg une fois par semaine	3 mg/kg toutes les 2 semaines	6 mg/kg toutes les 4 semaines
C_{\max} , état d'équilibre (µg/ml)	55,1 \pm 15,9	58,3 \pm 16,4	67,0 \pm 17,7
C_{moy} , état d'équilibre (µg/ml)	53,7 \pm 15,6	53,7 \pm 15,6	53,7 \pm 15,6
C_{\min} , état d'équilibre (µg/ml)	51,2 \pm 15,2	46,9 \pm 14,8	38,5 \pm 14,2
Rapport C_{\max}/C_{\min}	1,08 \pm 0,03	1,26 \pm 0,12	1,85 \pm 0,47

C_{\max} = concentration plasmatique maximale; C_{\min} = concentration plasmatique minimale; C_{moy} = concentration moyenne. Les paramètres pharmacocinétiques sont tirés du modèle de l'analyse pharmacocinétique de population.

Les profils pharmacocinétiques observés après l'administration d'une dose hebdomadaire (3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines, suivis de 1,5 mg/kg/semaine) chez les adultes/adolescents (âgés de ≥ 12 ans) et chez les enfants (âgés de < 12 ans) sont présentés à la Figure 1.

Figure 1 Concentrations plasmatiques moyennes de l'émicizumab au fil du temps chez les patients âgés de ≥ 12 ans (études HAVEN 1 et HAVEN 3) et chez les patients âgés de < 12 ans (étude HAVEN 2) recevant la dose d'entretien de 1,5 mg/kg



Chez les personnes en santé, la biodisponibilité absolue à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose de 1 mg/kg a été de 80,4 % à 93,1 % selon la région injectée. Des profils pharmacocinétiques similaires ont été observés après une administration sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras et la cuisse. L'émicizumab peut être administré de façon interchangeable dans ces régions anatomiques (voir Administration [4.4]).

Distribution : après l'administration intraveineuse d'une dose unique de 0,25 mg/kg d'émicizumab à des personnes en santé, le volume de distribution à l'état d'équilibre a été de 106 ml/kg (soit 7,4 l pour un adulte de 70 kg). L'émicizumab n'est pas destiné à une utilisation par voie intraveineuse (voir Administration [4.4]). Le volume apparent de distribution (V/F) estimé à partir de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'hémophilie A après l'administration sous-cutanée de multiples doses d'émicizumab a été de 10,4 l.

Métabolisme : le métabolisme de l'émicizumab n'a pas été étudié. Les anticorps de type IgG sont principalement catabolisés par protéolyse lysosomale puis éliminés ou réutilisés par l'organisme.

Élimination : après une seule injection sous-cutanée à des sujets en santé, la demi-vie d'élimination a été d'environ 4 à 5 semaines. Après de multiples injections sous-cutanées à des patients atteints d'hémophilie A, la clairance apparente a été de 0,27 l/jour, et la demi-vie apparente d'élimination a été de 26,9 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : les concentrations plasmatiques moyennes et minimales d'émicizumab observées étaient plus faibles chez les enfants comparativement aux adolescents et aux adultes (Figure 1), mais aucune différence d'importance clinique n'a été observée aux doses d'attaque et d'entretien recommandées (voir Posologie recommandée et modification posologique [4.2]).

Personnes âgées : la biodisponibilité relative a diminué avec l'âge, mais aucune différence importante sur le plan clinique de la pharmacocinétique de l'émicizumab n'a été observée entre les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans.

Origine ethnique : les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients atteints d'hémophilie A ont montré que la race n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique de l'émicizumab.

Sexe : il n'y a pas de données suffisantes concernant les femmes pour conclure que le sexe aurait un effet sur la pharmacocinétique de l'émicizumab.

Insuffisance hépatique : la plupart des patients atteints d'hémophilie A dans l'analyse pharmacocinétique de population avaient une fonction hépatique normale (bilirubine et AST ≤ LSN, n = 300) ou une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et AST > LSN, ou bilirubine < 1,0 à 1,5 × LSN peu importe l'AST, n = 51). Seuls 6 patients avaient une insuffisance hépatique modérée (1,5 × LSN < bilirubine ≤ 3 × LSN peu importe l'AST). L'insuffisance hépatique légère ou modérée a été sans effet sur la pharmacocinétique de l'émicizumab (voir aussi Instructions posologiques particulières [2.2.1]). L'insuffisance hépatique a été définie selon les critères sur la dysfonction hépatique établis par le NCI (National Cancer Institute).

Insuffisance rénale : aucune étude n'a été consacrée à l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'émicizumab. La plupart des patients atteints d'hémophilie A dans l'analyse pharmacocinétique de population avaient une fonction rénale normale (N = 332; clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 90 ml/min) ou une insuffisance rénale légère (N = 27; ClCr : 60–89 ml/min). Seuls 2 patients avaient une insuffisance rénale modérée (ClCr : 30–59 ml/min). Aucun patient n'avait d'insuffisance rénale grave. L'insuffisance rénale légère ou modérée ne s'est pas avérée influencer le profil pharmacocinétique de l'émicizumab (voir Posologie recommandée et modification posologique [4.2]).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Hemlibra ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

Conserver entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Conserver la fiole dans sa boîte pour la protéger de la lumière. Une fois sorties du réfrigérateur, les fioles non ouvertes peuvent être conservées à température ambiante (inférieure à 30 °C) jusqu'à 7 jours. Les fioles non ouvertes qui ont été conservées à la température ambiante peuvent être remises au réfrigérateur. La durée cumulative des périodes de conservation à la température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : émicizumab

Nom chimique : anticorps monoclonal humanisé recombinant bispécifique de type IgG4 modifiée qui lie le FIX, le FIXa, le FX et le FXa.

Masse moléculaire : environ 145 637 Da (chaînes peptidiques seulement)

Caractéristiques du produit

L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée, formant un pont entre le facteur IXa et le facteur X, produit avec la technologie de l'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO pour *Chinese hamster ovary*).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Tableau 7 Résumé des données démographiques des patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du FVIII dans les essais cliniques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge médian (tranche) et gravité de l'hémophilie	Sexe
HAVEN 1 (BH29884)	Étude de phase 3 à répartition aléatoire, en ouvert, avec deux groupes de traitement supplémentaires non constitués par répartition aléatoire	Hemlibra s.c. Dose de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines suivie d'une dose de 1,5 mg/kg/semaine	À répartition aléatoire : Groupe A (prophylaxie par Hemlibra) : N = 35 Groupe B (agent court-circuitant [ACC] l'activité des inhibiteurs du facteur VIII au besoin) : N = 18 Non à répartition aléatoire : Groupe C (prophylaxie par Hemlibra avec prophylaxie antérieure par ACC l'activité des inhibiteurs du facteur VIII) : N = 49	Médiane : 28 ans (12–75) Légère : 3 (3 %) Modérée : 3 (3 %) Grave : 96 (94 %)	Masculin (100 %)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge médian (tranche) et gravité de l'hémophilie	Sexe
HAVEN 2 (BH29992)	Étude de phase 3 à un seul groupe de traitement en ouvert	Hemlibra s.c. Dose de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines suivie d'une dose de 1,5 mg/kg/semaine	N = 60	Médiane : 7,0 ans (1–15) Légère : 2 (3 %) Modérée : 1 (2 %) Grave : 57 (95 %)	Masculin (100 %)
HAVEN 3 (BH30071)	Étude de phase 3 à répartition aléatoire, en mode ouvert, avec un groupe de traitement supplémentaire non constitué par répartition aléatoire	Hemlibra s.c. Dose de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines suivie d'une dose de 1,5 mg/kg/semaine ou de 3 mg/kg toutes les 2 semaines	Groupe A (Hemlibra à 1,5 mg/kg/semaine) N = 36 Groupe B (Hemlibra à 3 mg/kg toutes les 2 semaines) N = 35 Groupe C (témoin) N = 18	Médiane : 38 ans (13–77) Grave : 100 %	Masculin (100 %)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients	Âge médian (tranche) et gravité de l'hémophilie	Sexe
HAVEN 4 (BO39182)	Étude de phase 3 à un seul groupe de traitement en mode ouvert, avec phase de pré-inclusion pharmacocinétique	Hemlibra s.c. Dose de 6 mg/kg toutes les 4 semaines (phase de pré-inclusion pharmacocinétique) Dose de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 4 semaines (phase de prolongation)	N = 48 (41 dans la cohorte de prolongation et 7 dans la cohorte de pré-inclusion pharmacocinétique)	Phase de pré-inclusion pharmacocinétique Médiane : 37 ans (14–50) Grave : 100 % Phase de prolongation Médiane : 39 ans (14–68) Grave : 97,6 % Modérée : 0 % Légère : 2,4 %	Masculin (100 %)
HAVEN 6 (BO41423)	Étude ouverte multicentrique, menée avec un seul groupe et portant sur l'émicizumab	Le schéma posologique de l'émicizumab était des doses d'attaque de 3 mg/kg administrées par voie s.c. 1 fois par semaine pendant 4 semaines suivies d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg s.c. 1 fois par semaine, 3 mg/kg s.c. toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg s.c. toutes les 4 semaines selon la préférence du patient.	Recrutés : 72 Traités : 71	Médiane : 23 ans (2–71) Légère : 20 (28,2 %) Modérée : 51 (71,8 %)	Masculin : 69 (97,2 %) Féminin : 2 (2,8 %)

L'efficacité de Hemlibra pour la prophylaxie de routine chez les patients atteints d'hémophilie A a été évaluée dans cinq études cliniques (trois menées chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A présentant ou non des inhibiteurs du FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 et HAVEN 4], une étude menée chez des enfants atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du FVIII [HAVEN 2] et une

étude menée chez des patients de tous les groupes d'âge atteints d'hémophilie A légère ou modérée sans inhibiteurs du FVIII [HAVEN 6].

Études cliniques chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A présentant ou non des inhibiteurs du FVIII

Étude HAVEN 3 (BH30071) – patients (12 ans ou plus) atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs du FVIII

L'étude HAVEN 3 est une étude clinique de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire et en mode ouvert menée chez 152 adolescents et adultes de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg) atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs du facteur VIII qui avaient précédemment reçu un traitement épisodique (au besoin) ou prophylactique par un facteur VIII. Les patients ont reçu Hemlibra par voie sous-cutanée à raison de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, suivis de 1,5 mg/kg une fois par semaine (groupes A et D) ou de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (groupe B) ou aucune prophylaxie (groupe C). Les patients du groupe C pouvaient passer à Hemlibra (3 mg/kg toutes les 2 semaines) après au moins 24 semaines sans prophylaxie.

Quatre-vingt-neuf patients ayant déjà reçu un facteur VIII dans le cadre d'un traitement épisodique (au besoin) ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:2:1 pour recevoir Hemlibra à raison d'une dose une fois par semaine (groupe A; N = 36), d'une dose toutes les 2 semaines (groupe B; N = 35) ou aucune prophylaxie (groupe C; N = 18), avec stratification selon le nombre d'hémorragies pendant les 24 semaines précédentes (< 9 ou ≥ 9). Soixante-trois patients ayant déjà reçu un facteur VIII en prophylaxie ont été affectés au groupe D pour recevoir Hemlibra (1,5 mg/kg une fois par semaine).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de Hemlibra en prophylaxie, à raison d'une dose une fois par semaine (groupe A) ou d'une dose toutes les 2 semaines (groupe B), comparativement à l'absence de prophylaxie (groupe C), chez des patients ayant déjà suivi un traitement épisodique par un facteur VIII, en fonction du nombre d'hémorragies nécessitant la prise de facteurs de coagulation. Les autres objectifs de l'étude consistaient à évaluer la comparaison aléatoire du groupe A ou du groupe B et du groupe C pour déterminer l'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra à réduire le nombre de toutes les hémorragies, des hémorragies spontanées, des hémorragies articulaires et des hémorragies de l'articulation cible.

L'étude a aussi évalué l'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra comparativement au traitement prophylactique précédent par un facteur VIII (groupe D) chez les patients qui avaient participé à l'étude non interventionnelle (ENI) BH29768 avant le recrutement. Seuls les patients de l'ENI ont été inclus dans cette comparaison, car les données sur les hémorragies et le traitement ont été recueillies selon le même niveau de granularité que celui de l'étude HAVEN 3.

Les résultats relatifs à l'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra comparativement à l'absence de prophylaxie sont illustrés ci-dessous dans le Tableau 8.

Tableau 8 Taux annualisé d'hémorragies chez les patients âgés de ≥ 12 ans sans inhibiteurs du facteur VIII et traités par Hemlibra en prophylaxie comparativement à ceux ne recevant aucune prophylaxie

Critère d'évaluation	Groupe C : aucune prophylaxie (N = 18)	Groupe A : Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine (N = 36)	Groupe B : Hemlibra à 3 mg/kg toutes les 2 semaines (N = 35)
Hémorragies traitées			
TAH (IC à 95 %)ª	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	SO	96 % (92,5 %; 98,0 %), < 0,0001	97 % (93,4 %; 98,3 %), < 0,0001
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
TAH médian (IIQ)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Toutes les hémorragies			
TAH (IC à 95 %)ª	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	SO	95 % (90,1 %; 97 %), < 0,0001	94 % (89,7 %; 97 %), < 0,0001
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
TAH médian (IIQ)	46,9 (26,1; 73,9)	0,6 (0; 3,9)	1,6 (0; 4,0)
Hémorragies spontanées traitées			
TAH (IC à 95 %)ª	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	SO	94 % (84,9 %; 97,5 %), < 0,0001	98 % (94,4 %; 99,4 %), < 0,0001
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
TAH médian (IIQ)	10,8 (2,1; 26,0)	0 (0; 1,3)	0 (0; 0)
Hémorragies articulaires traitées			
TAH (IC à 95 %)ª	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	SO	96 % (91,5 %; 98,1 %), < 0,0001	97 % (93 %; 98,5 %), < 0,0001
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
TAH médian (IIQ)	21,3 (14,5; 41,3)	0 (0; 1,9)	0 (0; 1,3)

Critère d'évaluation	Groupe C : aucune prophylaxie (N = 18)	Groupe A : Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine (N = 36)	Groupe B : Hemlibra à 3 mg/kg toutes les 2 semaines (N = 35)
TAH = taux annualisé d'hémorragies; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile, du 25 ^e percentile au 75 ^e percentile; SO = sans objet			
^a D'après un modèle de régression binomiale négative			

Comparativement au groupe n'ayant reçu aucune prophylaxie, les patients traités par Hemlibra ont présenté moins d'hémorragies de l'articulation cible traitées. Le TAH (IC à 95 %) était de 0,6 (0,3 à 1,4) dans le groupe A (Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine), de 0,7 (0,3 à 1,6) dans le groupe B (Hemlibra à 3 mg/kg toutes les 2 semaines) et de 13,0 (5,2 à 32,3) dans le groupe C (aucune prophylaxie). Il n'y a eu aucun cas d'hémorragie de l'articulation cible traitée (IC à 95 %) chez 69,4 % (51,9 à 83,7) des patients du groupe A (Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine), 77,1 % (59,9 à 89,6) des patients du groupe B (Hemlibra à 3 mg/kg toutes les 2 semaines) et 27,8 % (9,7 à 53,5) des patients du groupe C (aucune prophylaxie).

Dans l'analyse intra-patient, la prophylaxie par Hemlibra a été associée à une réduction statistiquement significative ($p < 0,0001$) des taux d'hémorragie pour les hémorragies traitées comparativement aux taux obtenus avec le traitement prophylactique précédent par un facteur VIII observés dans l'ENI avant le recrutement. Le TAH moyen (selon un modèle de régression binomiale négative) était de 1,5 (IC à 95 % : 1 à 2,3) chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra et de 4,8 (IC à 95 % : 3,2 à 7,1) chez ceux recevant un facteur VIII. Le TAH médian (IIQ) était de 0 (IC à 95 % : 0 à 2,1) chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra et de 1,8 (IC à 95 % : 0 à 7,6) chez ceux recevant un facteur VIII. Le pourcentage de patients n'ayant présenté aucune hémorragie pendant la prophylaxie par Hemlibra et le facteur VIII était de 54,2 (IC à 95 % : 39,2 à 68,6) et de 39,6 (IC à 95 % : 25,8 à 54,7), respectivement.

Étude HAVEN 4 (BO39182) – patients (12 ans ou plus) atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du FVIII

Hemlibra a été évalué dans le cadre d'une étude clinique multicentrique à un seul groupe de traitement menée chez 41 adultes et adolescents de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg) atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du facteur VIII qui avaient précédemment reçu un traitement épisodique (au besoin) ou prophylactique par un facteur VIII ou par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII. Les résultats concernant 36 des 41 patients sans inhibiteurs sont présentés ici (voir la section 15.2.2 ci-dessous pour les résultats concernant les 5 patients présentant des inhibiteurs du FVIII). La prophylaxie par Hemlibra consistait en une dose d'attaque de 3 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines, suivie la semaine suivante d'une dose d'entretien de 6 mg/kg, laquelle était réadministrée toutes les 4 semaines par la suite.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra pour maintenir une maîtrise adéquate des hémorragies, lorsqu'il est administré à raison d'une dose toutes les 4 semaines en fonction des hémorragies traitées. Les autres objectifs étaient d'évaluer l'efficacité clinique de la prophylaxie par Hemlibra sur toutes les hémorragies, les hémorragies spontanées traitées, les hémorragies articulaires traitées et les hémorragies de l'articulation cible traitées.

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude clinique HAVEN 4 résumés ci-dessous portent sur 36 des 41 patients âgés de ≥ 12 ans et atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs (voir le Tableau 9). La durée médiane de la période d'observation était de 25,6 semaines (intervalle : 24,1–29,4 semaines).

Tableau 9 Taux annualisé d'hémorragies avec la prophylaxie par Hemlibra chez les patients âgés de ≥ 12 ans sans inhibiteurs du facteur VIII

Critères d'évaluation	Hemlibra à 6 mg/kg toutes les 4 semaines		
	^a TAH (IC à 95 %)	^b TAH médian (IIQ)	% ne présentant aucune hémorragie (IC à 95 %)
N =	36	36	36
Hémorragies traitées	2,6 (1,5; 4,7)	0 (0; 2,1)	52,8 (35,5; 69,6)
Toutes les hémorragies	4,8 (3,2; 7,1)	2,1 (0; 6,1)	27,8 (14,2; 45,2)
Hémorragies spontanées traitées	0,6 (0,2; 1,6)	0 (0; 0)	83,3 (67,2; 93,6)
Hémorragies articulaires traitées	1,8 (0,8; 4)	0 (0; 1,9)	69,4 (51,9; 83,7)
Hémorragies de l'articulation cible traitées	1,1 (0,4; 3,7)	0 (0; 0)	83,3 (67,2; 93,6)
^a Calculé selon un modèle de régression binomiale négative (RBN) ^b TAH calculé Définitions des hémorragies adaptées selon les critères de l'ISTH Hémorragies traitées : hémorragies traitées par un FVIII Toutes les hémorragies : hémorragies traitées et non traitées par un FVIII Patients exposés à Hemlibra en commençant par une dose d'attaque de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines TAH = taux annualisé d'hémorragies; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile, du 25 ^e percentile au 75 ^e percentile			

HAVEN 6 (étude BO41423) – patients (tous les âges) atteints d'hémophilie A légère ou modérée sans inhibiteurs du FVIII

L'étude HAVEN 6 est une étude ouverte multicentrique, comptant un seul groupe, menée auprès de 71 patients (âgés de 2 à 71 ans, âge médian de 23 ans) atteints d'hémophilie A légère (n = 20 [28,2 %]) ou modérée (n = 51 [71,8 %]) sans inhibiteurs du FVIII et traités par l'émicizumab chez qui une prophylaxie était indiquée selon l'évaluation de l'investigateur. La plupart des patients étaient de sexe masculin (69 patients [97,2 %]); deux (2,8 %) étaient de sexe féminin. À l'admission à l'étude, 34 patients (47,9 %) recevaient un traitement épisodique et 37 patients (52,1 %) recevaient un traitement prophylactique par un FVIII. Les patients ont reçu Hemlibra par voie sous-cutanée à raison de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, suivi à compter de la cinquième semaine de l'un des schémas posologiques d'entretien suivants, selon la préférence du patient : 1,5 mg/kg une fois par semaine (n = 24 [33,8 %]), 3 mg/kg toutes les deux semaines (n = 39 [54,9 %]) ou 6 mg/kg toutes les quatre semaines (n = 8 [11,3 %]), par la suite.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de Hemlibra en prophylaxie sur la base du nombre d'hémorragies nécessitant la prise de facteurs de coagulation (p. ex. hémorragies traitées) dans

le temps. D'autres objectifs étaient d'évaluer l'efficacité de Hemlibra en prophylaxie sur la base du nombre de toutes les hémorragies, d'hémorragies spontanées, d'hémorragies articulaires et d'hémorragies de l'articulation cible dans le temps.

Les résultats intermédiaires relatifs à l'efficacité de l'étude clinique HAVEN 6 sont résumés au Tableau 10. La période d'observation médiane est de 27,6 semaines (tranche : 6,7–61,7 semaines).

Tableau 10 HAVEN Taux annualisé d'hémorragies pendant une prophylaxie par Hemlibra chez des patients atteints d'hémophilie A légère ou modérée sans inhibiteurs du FVIII

	^c Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine, 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines		
Critère d'évaluation	^a TAH (IC à 95 %)	^b TAH médian (IIQ)	% ne présentant aucune hémorragie (IC à 95 %)
N	71	71	71
Hémorragies traitées	0,8 [0,41; 1,46]	0,0 [0,00; 0,00]	80,3 [69,1; 88,8]
Toutes les hémorragies	2,3 [1,63; 3,10]	1,5 [0,00; 3,79]	46,5 [34,5; 58,7]
Hémorragies spontanées traitées	0,1 [0,02; 0,23]	0,0 [0,00; 0,00]	95,8 [88,1; 99,1]
Hémorragies articulaires traitées	0,3 [0,12; 0,65]	0,0 [0,00; 0,00]	90,1 [80,7; 95,9]
Hémorragies de l'articulation cible traitées	N'ont pas convergé*	0,0 [0,00; 0,00]	94,4 [86,2; 98,4]

^a Calculé selon un modèle de régression binomiale négative (RBN)
^b TAH calculé
Définitions des hémorragies adaptées selon les critères de l'ISTH
Hémorragies traitées : hémorragies traitées par un FVIII
Toutes les hémorragies : hémorragies traitées et non traitées par un FVIII
Patients exposés à l'émicizumab en commençant par une dose d'attaque de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.
IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile, du 25^e percentile au 75^e percentile; TAH = taux annualisé d'hémorragies
^c 1,5 mg/kg par semaine (n = 24); 3 mg/kg toutes les 2 semaines, (n = 39); 6 mg/kg toutes les 4 semaines (n = 8)
* Le modèle peut ne pas converger en raison de la trop brève durée des périodes de suivi associées à un petit nombre d'hémorragies.

HAVEN 1 (étude BH29884) – patients (≥ 12 ans) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII

La prophylaxie par Hemlibra a été évaluée dans une étude clinique à répartition aléatoire, multicentrique et en ouvert auprès de 109 adolescents et adultes de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII qui avaient précédemment reçu un traitement épisodique (au besoin) ou prophylactique par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII. Dans le cadre de l'étude, les patients ont reçu une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra (groupes A et C) – dose de 3 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines suivie d'une dose de 1,5 mg/kg une fois par semaine par la suite – ou n'ont reçu aucune prophylaxie (groupe B).

La majorité des patients (60,6 %) dans l'étude avaient eu au moins 9 hémorragies dans les 24 semaines précédant leur entrée dans l'étude, soit une proportion de 68,6 % dans le groupe A, de 72,2 % dans le

groupe B et de 53,1 % dans le groupe C. Dans l'ensemble, 52,3 % des patients de l'étude avaient précédemment été traités par induction de tolérance immune (ITI), soit une proportion de 40,0 % dans le groupe A, de 38,9 % dans le groupe B et de 67,3 % dans le groupe C. Une atteinte des articulations cibles était observée chez 69,7 % des patients de l'étude, soit une proportion de 71,4 % dans le groupe A, de 72,2 % dans le groupe B et de 69,4 % dans le groupe C.

Cinquante-trois patients précédemment traités de façon épisodique (au besoin) par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir une prophylaxie par Hemlibra (groupe A) ou ne pas recevoir de prophylaxie (groupe B), avec stratification en fonction du taux d'hémorragie en 24 semaines (< 9 ou ≥ 9). Les patients répartis aléatoirement dans le groupe B pouvaient passer à la prophylaxie par Hemlibra après au moins 24 semaines sans prophylaxie.

Quarante-neuf patients précédemment traités par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII en prophylaxie ont été admis dans le groupe C pour recevoir une prophylaxie par Hemlibra. Ces patients avaient été précédemment traités de façon épisodique (au besoin) par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII lors de l'étude non interventionnelle (ENI) BH29768.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer, parmi des patients précédemment traités de façon épisodique (au besoin) par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII, l'effet thérapeutique associé à une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra comparativement à l'absence de prophylaxie (groupe A vs groupe B) sur le nombre d'hémorragies nécessitant un traitement par des facteurs de coagulation au fil du temps (minimum de 24 semaines ou date d'abandon). Les autres objectifs secondaires de la comparaison à répartition aléatoire des groupes A et B étaient d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra pour réduire le nombre de toutes les hémorragies, des hémorragies spontanées, des hémorragies articulaires et des hémorragies de l'articulation cible, et d'évaluer la qualité de vie liée à la santé et l'état de santé des patients.

L'étude a aussi évalué l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra comparativement au traitement épisodique (au besoin) ou prophylactique précédent par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII (comparaisons distinctes) chez les patients qui avaient participé à l'ENI avant le recrutement (groupes A et C, respectivement). Seuls les patients de l'ENI ont été inclus dans cette comparaison, car les données sur les hémorragies et le traitement étaient recueillies selon le même niveau de granularité dans les deux périodes.

Dans l'étude HAVEN 1, la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a atteint tous les objectifs principaux et secondaires chez les patients inclus dans la phase ouverte et à répartition aléatoire de l'étude (Tableau 11).

Tableau 11 Taux annualisé d'hémorragies chez les patients âgés de ≥ 12 ans avec inhibiteurs du facteur VIII et traités par Hemlibra en prophylaxie comparativement à ceux ne recevant aucune prophylaxie

Critère d'évaluation	Groupe B : agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII de façon épisodique (au besoin)	Groupe A : 1,5 mg/kg de Hemlibra par semaine
	n = 18	n = 35
Hémorragies traitées		
TAH (IC à 95 %)	23,3 (12,3; 43,9)	2,9 (1,7; 5,0)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	87 % (72,3 %; 94,3 %), < 0,0001	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
TAH médian (IIQ)	18,8 (13,0; 35,1)	0 (0; 3,7)
Toutes les hémorragies		
TAH (IC à 95 %)	28,3 (16,8; 47,8)	5,5 (3,6; 8,6)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	80 % (62,5 %; 89,8 %), < 0,0001	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Hémorragies spontanées traitées		
TAH (IC à 95 %)	16,8 (9,9; 28,3)	1,3 (0,7; 2,2)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	92 % (84,6 %; 96,3 %), < 0,0001	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Hémorragies articulaires traitées		
TAH (IC à 95 %)	6,7 (2,0; 22,4)	0,8 (0,3; 2,2)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	89 % (48 %; 97,5 %), 0,005	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Hémorragies de l'articulation cible traitées		
TAH (IC à 95 %)	3,0 (1,0; 9,1)	0,1 (0,0; 0,6)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	95 % (77,3 %; 99,1 %), 0,0002	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>D'après une régression binomiale négative (RBN) et la valeur <i>p</i>, par un test de Wald stratifié, pour la comparaison entre les taux d'hémorragie entre les groupes de traitement précisés</p> <p>Groupe B : comprend la période sans prophylaxie seulement.</p> <p>Définitions des hémorragies adaptées selon les critères de l'ISTH</p> <p>Hémorragies traitées : hémorragies traitées par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII</p> <p>Toutes les hémorragies : hémorragies traitées et non traitées par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII</p> <p>TAH = taux annualisé d'hémorragies; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile, du 25^e percentile au 75^e percentile</p>		

Dans l'analyse intra-patient, la prophylaxie par Hemlibra a été associée à une réduction statistiquement

significative des taux d'hémorragie pour les hémorragies traitées comparativement aux taux obtenus avec la prophylaxie par agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII observés dans l'ENI avant le recrutement (Tableau 12). D'après l'analyse principale, 2 patients sur les 24 sous prophylaxie par Hemlibra ne présentaient aucune amélioration de leur TAH initial à la date limite de collecte des données.

Tableau 12 Comparaison intra-patient du taux annualisé d'hémorragies (hémorragies traitées) avec la prophylaxie par Hemlibra comparativement au traitement prophylactique précédent par agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII

Critère d'évaluation	Groupe C _{ENI} : traitement prophylactique précédent par agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII	Groupe C : Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine
	N = 24	N = 24
Période médiane d'évaluation de l'efficacité (semaines)	32,1	30,1
Hémorragies traitées		
TAH (IC à 95 %)	15,7 (11,1; 22,3)	3,3 (1,3; 8,1)
% de réduction (IC à 95 %), valeur <i>p</i>	79 % (51,4 %; 91,1 %), 0,0003	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
TAH médian (IIQ)	12,0 (5,7; 24,2)	0,0 (0,0; 2,2)
<p>D'après une régression binomiale négative (RBN) et la valeur <i>p</i>, par un test de Wald stratifié, pour la comparaison entre les taux d'hémorragie entre les groupes de traitement précisés.</p> <p>Données du comparateur intra-patient dans l'étude non interventionnelle (ENI) BH29768</p> <p>Seuls les patients ayant participé à l'ENI BH29768 et à l'étude BH29884 sont inclus.</p> <p>Hémorragies traitées : hémorragies traitées par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII.</p> <p>Définitions des hémorragies adaptées selon les critères de l'ISTH</p> <p>TAH = taux annualisé d'hémorragies; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile, du 25^e percentile au 75^e percentile</p>		

La qualité de vie liée à la santé des patients âgés de ≥ 18 ans a été évaluée à la semaine 25 chez les patients admis aux groupes A et B à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie spécifique à l'hémophilie Haem-A-QoL (Haemophilia-specific Quality of Life) pour les adultes. Le questionnaire Haem-A-QoL est un outil de mesure valide et fiable de la qualité de vie liée à la santé (Tableau 13).

Tableau 13 Variation du score total et du score évaluant la santé physique du questionnaire Haem-A-QoL à la semaine 25 chez les patients (âgés de > 18 ans) avec inhibiteurs du facteur VIII ayant reçu ou non une prophylaxie par Hemlibra

Scores au questionnaire Haem-A-QoL à la semaine 25	Groupe B : agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII de façon épisodique (au besoin) (N = 16)	Groupe A : 1,5 mg/kg de Hemlibra par semaine (N = 31)
Score total (intervalle : 0–100)		
n	14 ^a	25 ^a
Moyenne ajustée	43,2	29,2
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	14,0 (5,6, 22,5)	
Valeur <i>p</i>	0,0019	
Santé physique		
N	14	25
Moyenne ajustée	54,2	32,6
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	21,6 (7,9, 35,2)	
Valeur <i>p</i>	0,0029	
Groupe B : comprend la période sans prophylaxie seulement. Patients exposés à l'émicizumab en commençant par une dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines Un score plus faible indique une meilleure qualité de vie liée à la santé. Différence cliniquement significative : score total : 7 points; santé physique : 10 points ^a Seuls les patients âgés de ≥ 18 ans ont rempli le questionnaire Haem-A-QoL.		

HAVEN 2 (étude BH29992) – patients pédiatriques

La prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a été évaluée dans une étude clinique à un seul groupe de traitement, multicentrique et en mode ouvert chez des patients pédiatriques (âgés de < 12 ans, ou de 12 à 17 ans et pesant < 40 kg) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Les patients ont reçu une prophylaxie par Hemlibra à une dose de 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, suivie d'une dose de 1,5 mg/kg une fois par semaine par la suite.

L'étude a évalué la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra, y compris l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra comparativement à celle du traitement épisodique (au besoin) ou prophylactique précédent par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII chez des patients qui avaient participé à l'étude non interventionnelle (ENI) BH29768 avant le recrutement (comparaison intra-patient).

Au moment de l'analyse intermédiaire, l'étude clinique avait admis 60 patients de sexe masculin : 38 patients âgés de 6 à < 12 ans, 17 patients âgés de 2 à < 6 ans, 2 patients âgés de < 2 ans et 3 patients âgés de ≥ 12 ans.

Les résultats sur l'efficacité de l'analyse intermédiaire de l'étude HAVEN 2 sont résumés ci-dessous (voir

le Tableau 14). Sur les 60 patients, 57 patients âgés de < 12 ans étaient évaluable pour l'efficacité; le taux annualisé d'hémorragies et le pourcentage de patients n'ayant présenté aucune hémorragie ont été calculés pour 23 patients âgés de < 12 ans qui ont reçu une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra pendant au moins 12 semaines. La durée médiane d'observation de ces patients a été de 38,1 semaines (intervalle : 12,7–41,6).

Tableau 14 Taux annualisé d'hémorragies avec la prophylaxie par Hemlibra chez les patients pédiatriques âgés de < 12 ans (analyse intermédiaire)

Critère d'évaluation	Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine		
	^a TAH (IC à 95 %)	^d TAH médian (IIQ)	% ne présentant aucune hémorragie (IC à 95 %)
^b N	23	23	23
Hémorragies traitées	0,2 (0,1; 0,6)	0,0 (0,0; 0,0)	87,0 (66,4; 97,2)
Toutes les hémorragies	2,9 (1,8; 4,9)	1,5 (0,00; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Hémorragies spontanées traitées	0,1 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)	95,7 (78,1; 99,9)
Hémorragies articulaires traitées	0,1 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)	95,7 (78,1; 99,9)
Hémorragies de l'articulation cible traitées	^c Non estimable	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (85,2; 100,0)

^a Calculé selon un modèle de régression binomiale négative (RBN)

^b Données sur l'efficacité chez des patients traités âgés de < 12 ans qui avaient participé à l'étude BH29992 pendant au moins 12 semaines (n = 23)

^c Aucune hémorragie de l'articulation cible traitée n'a été rapportée.

^d TAH calculé

Définitions des hémorragies adaptées selon les critères de l'ISTH

Hémorragies traitées : hémorragies traitées par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII

Toutes les hémorragies : hémorragies traitées et non traitées par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII

Patients exposés à l'émicizumab en commençant par une dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines

TAH = taux annualisé d'hémorragies; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile, du 25^e percentile au 75^e percentile

Dans l'analyse intérimaire intra-patient, la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a été associée à une réduction cliniquement importante (99 %) des taux d'hémorragie pour les hémorragies traitées chez 13 patients pédiatriques après au moins 12 semaines de traitement comparativement à leur taux d'hémorragie dans l'ENI à laquelle ils avaient participé avant le recrutement (voir le Tableau 15).

Tableau 15 Comparaison intra-patient du taux annualisé d'hémorragies (hémorragies traitées) avec la prophylaxie par Hemlibra comparativement au traitement prophylactique précédent par agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII

Critère d'évaluation	Traitement prophylactique précédent par agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII	Hemlibra à 1,5 mg/kg par semaine
	N = 13	N = 13
Hémorragies traitées		
TAH (IC à 95 %)	17,2 (12,4; 23,8)	0,2 (0,1; 0,8)
% de réduction (IC à 95 %)	99 % 0,01 (0,00; 0,04)	
% de patients avec 0 hémorragie (IC à 95 %)	7,7 (0,2; 36,0)	84,6 (54,6; 98,1)
TAH médian (IIQ)	14,3 (11,02; 24,35)	0,0 (0,00; 0,00)
<p>L'intervalle de confiance est obtenu selon un modèle de régression binomiale négative (RBN). Données du comparateur intra-patient dans l'étude non interventionnelle (ENI) BH29768 Seuls les patients âgés de < 12 ans ayant participé à l'ENI BH29768 et à l'étude BH29992 pendant au moins 12 semaines sont inclus. Hémorragies traitées : hémorragies traitées par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII. Définitions des hémorragies adaptées selon les critères de l'ISTH TAH = taux annualisé d'hémorragies; IC = intervalle de confiance Remarque : Douze patients avaient précédemment reçu une prophylaxie par agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII; 1 patient avait précédemment reçu des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII de façon épisodique.</p>		

HAVEN 4 (étude BO39182) – adolescents et adultes

L'efficacité du schéma posologique prophylactique d'entretien de Hemlibra à 6 mg/kg toutes les 4 semaines a été évaluée chez un sous-groupe de 5 patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du facteur VIII, d'après le taux d'hémorragie nécessitant un traitement par des facteurs de coagulation. La durée médiane de la période d'observation était de 26,1 semaines (intervalle 24,4–28,6 semaines). La prophylaxie par Hemlibra a entraîné un TAH (IC à 95 %) traitées de 1,2 (0,1 à 14,8) d'après un modèle de régression binomiale négative. Il n'y a eu aucun cas d'hémorragie traitée durant la prophylaxie par Hemlibra à 6 mg/kg toutes les 4 semaines chez 4 patients présentant des inhibiteurs du facteur VIII. Ce nombre de patients est faible, mais les résultats sur l'efficacité de cette posologie d'entretien (6 mg/kg toutes les 4 semaines) concordent avec ceux obtenus chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs qui ont reçu ce schéma posologique.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Sans objet

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un potentiel d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve employée.

Au total, 739 patients ont passé un test de détection des anticorps dirigés contre l'émicizumab dans les essais cliniques de phase III regroupés; 36 d'entre eux (4,9 %) ont obtenu un résultat positif à ce test. Chez 19 patients (2,6 %), les anticorps dirigés contre l'émicizumab étaient neutralisants *in vitro*. Ces anticorps n'ont pas semblé avoir un effet cliniquement important sur la pharmacocinétique ou l'efficacité de Hemlibra chez 15 patients, alors qu'une diminution de la concentration plasmatique d'émicizumab a été notée chez 4 patients (0,5 %). Pour ces quatre patients, les taux annualisés d'hémorragies médians des hémorragies traitées et de toutes les hémorragies étaient respectivement de 14,1 (vs 0,4–1,0 pour les autres statuts d'anticorps dirigés contre l'émicizumab) et de 15,2 (vs 0,5–2,3 pour les autres statuts d'anticorps dirigés contre l'émicizumab).

La présence d'anticorps dirigés contre l'émicizumab n'a pas eu d'effet clinique apparent sur l'innocuité. Toutefois, cette constatation est basée sur un petit nombre de patients ayant développé ces anticorps dirigés contre l'émicizumab.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'humain d'après des études de toxicité aiguë et à doses répétées, comprenant des critères d'évaluation pharmacologiques de l'innocuité et des critères d'évaluation de la toxicité pour la reproduction.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée pour établir le potentiel carcinogène de l'émicizumab.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été menée pour établir le potentiel mutagène de l'émicizumab.

Altération de la fertilité

L'émicizumab n'a pas entraîné de changements indiquant une toxicité dans l'appareil génital de macaques de Buffon mâles et femelles, à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/semaine dans des études de toxicité générale évaluant l'administration sous-cutanée pour une durée allant jusqu'à 26 semaines, et à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/semaine dans une étude de toxicité générale évaluant l'administration intraveineuse pour une durée de 4 semaines.

Études toxicologiques après administration de doses répétées

Le macaque de Buffon a été sélectionné comme espèce de choix pour l'évaluation de l'innocuité non clinique en raison de sa réactivité croisée avec l'émicizumab. Des macaques de Buffon ont reçu de l'émicizumab une fois par semaine pendant 4 semaines par voie intraveineuse et jusqu'à 26 semaines par voie sous-cutanée. Les critères d'évaluation pharmacologiques de l'innocuité (SNC, appareil cardiovasculaire et respiratoire) et les critères d'évaluation de la fertilité (taille des testicules, examen des spermatozoïdes, cycle menstruel) ont été inclus dans les études de toxicité générale. Aucun changement indiquant une toxicité attribuable à l'administration de l'émicizumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse n'a été observé; le niveau sans effet indésirable observé correspondait à la dose testée la plus élevée dans chaque étude (c.-à-d. 100 mg/kg/semaine pour l'administration par voie intraveineuse et 30 mg/kg/semaine pour l'administration par voie sous-cutanée).

Toxicité pour la reproduction

Il n'y a aucune donnée disponible sur les effets secondaires potentiels de l'émicizumab sur le développement embryofœtal.

Autre

Dans une étude *in vitro* du relargage des cytokines utilisant le sang complet d'adultes en santé, les taux de cytokines induits par l'émicizumab étaient comparables à ceux induits par d'autres anticorps associés à un risque faible.

Dans un plasma humain dépourvu de FVIII, *in vitro*, l'émicizumab a raccourci le temps de céphaline activé (TCA) anormalement prolongé, de manière proportionnelle à la concentration; de plus, il favorise la production de thrombine déclenchée par le facteur XI activé (FXIa). Étant donné que l'émicizumab n'a aucune relation structurelle avec le FVIII humain (hFVIII), son pouvoir procoagulant est resté inchangé en présence d'inhibiteurs du FVIII. Dans un modèle de l'hémophilie A chez le macaque de Buffon, l'administration sous-cutanée (s.c.) et intraveineuse (i.v.) d'émicizumab a permis de corriger le TCA anormalement prolongé et a prévenu les hémorragies tissulaires et articulaires spontanées et provoquées. Une hypercoagulabilité pourrait résulter de l'administration de l'émicizumab en association avec un CCPa, le rFVIIa ou le FVIII d'après les expériences précliniques menées.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

Monographie de FEIBA NF (complexe coagulant anti-inhibiteur). Shire Pharma Canada ULC. Avril 2018.

Monographie de NiaStase RT[®] (eptacog alfa activé). Novo Nordisk Canada Inc. Novembre 2017.

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

HEMLIBRA®
émicizumab injectable

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

Mises en garde et précautions importantes

Hemlibra augmente la capacité de coagulation du sang et peut causer les effets secondaires graves suivants lorsqu'il est administré avec un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPa), un autre médicament administré pour traiter les hémorragies :

- **Microangiopathie thrombotique.** Cette affection se traduit par des caillots sanguins et des lésions aux petits vaisseaux sanguins, ce qui peut causer des dommages aux reins, au cerveau et à d'autres organes. Parmi les symptômes figurent la confusion, la faiblesse, l'enflure des bras et des jambes, le jaunissement de la peau et des yeux, la douleur abdominale ou dorsale, l'envie de vomir (nausée), les vomissements ou la diminution du débit urinaire.
- **Caillots sanguins (thromboembolie).** Des caillots sanguins peuvent se former dans les vaisseaux sanguins des bras, des jambes, des poumons ou de la tête. Parmi les symptômes figurent une enflure des bras ou des jambes, une douleur ou une rougeur aux bras ou aux jambes, une difficulté à respirer, un serrement de poitrine, un rythme cardiaque rapide, une toux sanglante, une sensation de faiblesse, des maux de tête, un engourdissement du visage, des yeux douloureux ou enflés ou une perturbation de la vision.

Cessez d'utiliser le CCPa au moins 24 heures avant de commencer le traitement par Hemlibra. Évitez d'utiliser un CCPa et Hemlibra en même temps, à moins qu'aucun autre traitement ne soit possible. Si un CCPa est nécessaire, la dose ne doit pas être supérieure à 50 unités par kilogramme (U/kg). Si vous estimez avoir besoin de plus de 100 U/kg pour maîtriser l'hémorragie, parlez-en à votre professionnel de la santé. Si vous présentez certains des symptômes décrits ici, cessez l'administration du CCPa et de Hemlibra et obtenez des soins médicaux d'urgence.

S'il est recommandé que Hemlibra soit administré en même temps qu'un CCPa, votre médecin doit vous surveiller étroitement pour déceler l'apparition des effets secondaires énoncés ici.

Pourquoi Hemlibra est-il utilisé?

Hemlibra est un médicament pouvant être utilisé dans tous les groupes d'âge. Il est utilisé pour traiter les personnes :

- atteintes d'hémophilie A (un trouble hémorragique avec lequel peuvent naître certaines

personnes ou qui peut se manifester au cours de la vie), une maladie causée par l'absence ou le mauvais fonctionnement d'une protéine (le facteur VIII), ce qui peut empêcher le sang de coaguler normalement,

- qui ont aussi développé des « inhibiteurs du facteur VIII », lesquels empêchent le facteur VIII de fonctionner correctement,
- ou qui ne présentent pas d'« inhibiteurs du facteur VIII ».

Ce médicament doit être administré une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines ou une fois toutes les 4 semaines, sauf si votre médecin vous dicte d'interrompre le traitement.

Comment Hemlibra agit-il?

Hemlibra contient la substance active appelée « émicizumab ». Cette substance appartient à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». Les anticorps monoclonaux sont un type de protéine qui reconnaît une cible dans l'organisme et s'y attache. Le facteur VIII est une protéine qui aide l'organisme à former des caillots et à arrêter une hémorragie en s'attachant à d'autres protéines. Chez les patients atteints d'hémophilie A, le facteur VIII est manquant ou ne fonctionne pas normalement. Hemlibra agit comme le facteur VIII, en s'attachant aux mêmes facteurs de coagulation que le facteur VIII, ce qui aide votre sang à coaguler. Hemlibra est injecté sous la peau (injection sous-cutanée).

Quels sont les ingrédients de Hemlibra?

Ingrédients médicinaux : émicizumab

Ingrédients non médicinaux : L-arginine, L-histidine, acide L-aspartique, poloxamère 188 et eau pour injection

Hemlibra est offert sous les formes posologiques qui suivent :

solution, en fioles de 12 mg/0,4 ml (30 mg/ml), 30 mg/ml, 60 mg/0,4 ml (150 mg/ml), 105 mg/0,7 ml (150 mg/ml), 150 mg/1 ml (150 mg/ml), 300 mg/2 ml (150 mg/ml). Aucune reconstitution n'est nécessaire.

Ne prenez pas Hemlibra si :

- vous êtes allergique à l'émicizumab ou à tout autre ingrédient du médicament ou composant de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Hemlibra, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

Avant de commencer à prendre Hemlibra, il est très important que vous abordiez avec votre médecin quand et comment des « agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII » peuvent être utilisés pendant que vous recevez Hemlibra, car cela peut être différent d'auparavant. On peut donner comme exemples d'agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII un « concentré de complexe prothrombinique activé » (CCPa, également appelé FEIBA NF) et un « facteur VII activé recombinant FVIIa » (rFVIIa, également appelé eptacog alfa ou NiaStase RT®).

Des effets secondaires graves et pouvant mettre la vie en danger ont été observés lorsqu'un CCPa a été utilisé chez des patients qui recevaient aussi Hemlibra. Pour de plus amples renseignements, consultez la section ci-dessous intitulée « Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Hemlibra, Utilisation d'un agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII pendant le traitement par Hemlibra ».

Soyez conscient des effets secondaires potentiellement graves associés à l'utilisation d'un CCPa pendant le traitement par Hemlibra. Dans une étude, les effets secondaires graves suivants ont été rapportés lorsqu'un CCPa a été utilisé chez des patients recevant aussi Hemlibra :

- **Microangiopathie thrombotique**
 - La microangiopathie thrombotique est une affection grave et pouvant mettre la vie en danger.
 - Chez les personnes présentant une microangiopathie thrombotique, la paroi des vaisseaux sanguins peut être endommagée, et des caillots sanguins peuvent se former dans les petits vaisseaux sanguins. Dans certains cas, cela peut endommager les reins ou d'autres organes.
 - Il est important de connaître les symptômes de la microangiopathie thrombotique pour pouvoir les reconnaître si jamais vous en développez une (consultez la section ci-dessous intitulée « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Hemlibra? »).
 - Arrêtez d'utiliser Hemlibra et le CCPa, et consultez un médecin immédiatement si vous ou votre soignant remarquez tout symptôme de microangiopathie thrombotique.

- **Caillots sanguins (thromboembolie)**
 - Des caillots sanguins peuvent se former. Dans de rares cas, un caillot sanguin peut obstruer un vaisseau sanguin et mettre la vie en danger.
 - Il est important de connaître les symptômes d'un caillot sanguin pour pouvoir les reconnaître si jamais vous en développez un (consultez la section ci-dessous intitulée « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Hemlibra? »).
 - Arrêtez d'utiliser Hemlibra et le CCPa, et consultez un médecin immédiatement si vous ou votre soignant remarquez tout symptôme de caillot sanguin.

Arrêtez d'utiliser Hemlibra et le CCPa, et consultez un médecin immédiatement si vous ou votre soignant remarquez tout symptôme de caillot sanguin.

Autres mises en garde à connaître

Analyses de laboratoire

Informez votre médecin si vous utilisez Hemlibra avant de passer des analyses de laboratoire évaluant la capacité de votre sang à coaguler, étant donné que la présence de Hemlibra dans votre sang peut interférer avec certaines de ces analyses de laboratoire et entraîner des résultats inexacts.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez concevoir, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin évaluera les bienfaits de prendre Hemlibra pour vous au regard du risque que cela comporte pour votre bébé. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Hemlibra et pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection de Hemlibra.

Immunogénicité

Votre corps pourrait créer des anticorps contre Hemlibra, qui empêcheraient Hemlibra d'agir correctement. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous remarquez que Hemlibra ne fonctionne plus pour vous (p. ex. augmentation des saignements).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Hemlibra :

Utilisation d'un agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII pendant le traitement par Hemlibra

- Avant de commencer à utiliser Hemlibra, discutez avec votre médecin et suivez soigneusement ses instructions concernant les circonstances où un agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII peut être utilisé et sur la dose et le calendrier d'administration à respecter. Hemlibra augmente la capacité de votre sang à coaguler. Par conséquent, la dose d'agent court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII nécessaire peut être plus faible que celle que vous preniez avant de commencer votre traitement par Hemlibra.
- Évitez d'utiliser un CCPa à moins qu'il n'y ait pas d'autres options de traitement possibles. Toutefois, s'il est nécessaire d'utiliser un CCPa, discutez avec votre médecin si vous pensez avoir besoin d'une dose totale de CCPa supérieure à 50 unités/kg.

Des outils de formation pour les professionnels de la santé et les patients peuvent être obtenus auprès de Hoffmann-La Roche Limited/Limitée en appelant le 1-888-762-4388.

Comment prendre Hemlibra

Un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie instaurera votre traitement par Hemlibra. Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous a dit de le faire. Si vous avez un doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Prendre des notes

Chaque fois que vous utilisez Hemlibra, notez le nom et le numéro de lot du médicament.

Comment Hemlibra est administré

Si vous-même ou votre soignant administrez une injection de Hemlibra, veuillez suivre le mode d'emploi à la fin de ce dépliant.

- Hemlibra est administré en injection sous la peau (injection sous-cutanée).
- Votre médecin ou votre infirmière vous montrera, à vous ou à votre soignant, comment injecter Hemlibra.
- Une fois que vous ou votre soignant aurez été formés, vous devriez être capable d'injecter ce médicament à la maison, par vous-même ou avec l'aide de votre soignant.
- N'injectez pas Hemlibra dans une veine ou un muscle. De votre main libre, pincez un pli de peau sur le point d'injection propre pour introduire l'aiguille correctement sous la peau. Pincer la peau est important pour s'assurer que vous injectez sous la peau (dans le tissu graisseux) et non plus en profondeur (dans le muscle). Injecter dans un muscle pourrait entraîner une sensation désagréable.
- La propreté et l'absence de germes sont indispensables lorsque vous préparez et administrez l'injection en utilisant une « technique aseptique ». Votre médecin ou votre infirmière vous donneront plus de renseignements à ce sujet.
- Avant d'utiliser le médicament, vérifiez que la solution ne contient pas de particules et ne présente

pas une couleur anormale. La solution doit être limpide à légèrement jaune. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble, a une couleur anormale ou contient des particules visibles.

Où injecter Hemlibra

- Votre médecin vous montrera, à vous ou à votre soignant, dans quelles parties du corps injecter Hemlibra.
- Les endroits dans lesquels il est recommandé de pratiquer l'injection sont : sur le devant du corps au niveau de la taille (partie inférieure de l'abdomen), sur la face externe du haut des bras ou sur le devant des cuisses. N'administrez une injection que dans les parties du corps recommandées.
- Chaque fois que vous ou votre soignant administrez une injection, utilisez une partie du corps différente de celle utilisée la fois d'avant, parmi les parties du corps recommandées (sur le devant du corps au niveau de la taille, sur la face externe du haut des bras ou sur le devant des cuisses).
- N'administrez pas d'injection à des endroits où la peau est rouge, a des bleus, est dure ou présente des grains de beauté ou des cicatrices.
- Lorsque Hemlibra est utilisé, les autres médicaments qui s'injectent sous la peau doivent être injectés à un endroit différent.

Utiliser les seringues et les aiguilles

- Une seringue, une aiguille de transfert avec filtre et une aiguille à injection sont nécessaires pour prélever la solution de Hemlibra de la fiole dans la seringue et pour l'injecter sous la peau.
- Les seringues, les aiguilles de transfert avec filtre et les aiguilles à injection ne sont pas fournies dans cet emballage. Pour de plus amples renseignements, consultez le « Mode d'emploi » ci-dessous.
- Pour chaque injection, assurez-vous d'utiliser une nouvelle aiguille à injection et de jeter l'aiguille après l'avoir utilisée une fois.
- Une seringue de 1 millilitre doit être utilisée pour injecter un volume de solution de Hemlibra allant jusqu'à 1 millilitre.
- Une seringue de 2 ou de 3 millilitres doit être utilisée pour injecter un volume de solution de Hemlibra supérieur à 1 millilitre et pouvant aller jusqu'à 2 ml.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Hemlibra peut être utilisé chez les enfants et les adolescents de tout âge (pour connaître la dose recommandée, consultez la section « Dose habituelle »).

- Si un enfant souhaite s'auto-injecter le médicament, le professionnel de la santé et le parent ou le soignant de l'enfant doivent décider d'un commun accord s'il est approprié que l'enfant le fasse. L'auto-injection n'est pas recommandée pour les enfants âgés de moins de 7 ans.

Dose habituelle

- Semaines 1 à 4 : la dose est de 3 milligrammes par kilogramme de votre poids, injectée une fois par semaine. Cette dose d'attaque est pour tous les patients.

À partir de la semaine 5, votre médecin prescrira une des trois doses suivantes aux patients âgés de 12 ans ou plus, pesant 40 kilogrammes ou plus :

- dose de 1,5 milligramme par kilogramme de votre poids, injectée une fois par semaine, ou
- dose de 3 milligrammes par kilogramme de votre poids, injectée une fois toutes les 2 semaines, ou
- dose de 6 milligrammes par kilogramme de votre poids, injectée une fois toutes les 4 semaines.

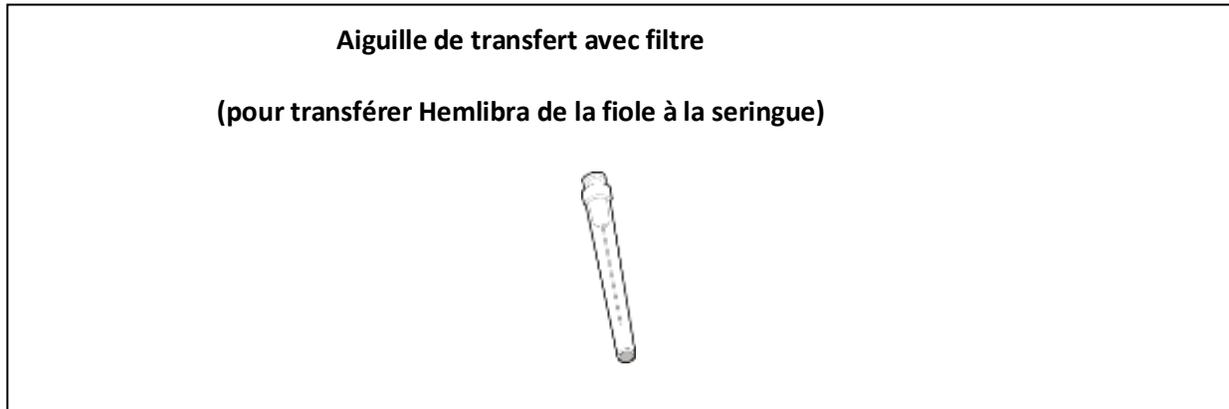
À partir de la semaine 5, votre médecin prescrira une des deux doses suivantes pour les patients âgés de

11 ans ou moins et tout patient pesant moins de 40 kilogrammes :

- dose de 1,5 milligramme par kilogramme de votre poids, injectée une fois par semaine ou
- dose de 3 milligrammes par kilogramme de votre poids, injectée une fois toutes les 2 semaines.

La dose de Hemlibra dépend de votre poids, et votre médecin doit vous dire quelle quantité injecter.

Mode d'emploi (aiguille de transfert avec filtre)



Veillez prendre soin de lire ce mode d'emploi avant d'injecter Hemlibra et assurez-vous de comprendre et de suivre les consignes d'utilisation du produit. Votre professionnel de la santé doit vous montrer comment préparer, mesurer et injecter correctement Hemlibra avant que vous l'utilisiez pour la première fois. Si vous avez des questions, posez-les à votre professionnel de la santé.

Renseignements importants

- Vous **ne devez pas** procéder à l'injection ni demander à quelqu'un de le faire avant que votre professionnel de la santé vous ait montré la technique d'injection.
- Vérifiez si le nom Hemlibra figure bien sur la boîte et l'étiquette de la fiole.
- Avant d'ouvrir la fiole, lisez-en l'étiquette pour vous assurer qu'elle contient bien la ou les concentrations de médicament nécessaires pour administrer la dose prescrite par votre professionnel de la santé. Il se peut que vous deviez utiliser plusieurs fioles pour obtenir la dose totale qui vous a été prescrite.
- Vérifiez la date de péremption sur la boîte et l'étiquette de la fiole. **N'utilisez pas** le produit si la date de péremption est passée.
- **N'utilisez la fiole qu'une seule fois.** Après vous être injecté votre dose, jetez toute quantité restante de médicament inutilisé de la fiole. Ne la conservez pas dans le but de l'utiliser plus tard.
- **Utilisez uniquement les seringues, les aiguilles de transfert avec filtre et les**

aiguilles à injection prescrites par votre professionnel de la santé.

- **N'utilisez les seringues, les aiguilles de transfert avec filtre et les aiguilles à injection qu'une seule fois. Jetez les seringues et les aiguilles usagées.**
- Si la dose qui vous a été prescrite est supérieure à 2 ml, vous devrez pratiquer plus d'une (1) injection sous-cutanée de Hemlibra; communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir les consignes d'injection appropriées.
- N'injectez pas le médicament par voie intraveineuse.

Conservation des fioles de Hemlibra, des aiguilles et des seringues

- Gardez la fiole dans la boîte d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- Gardez les fioles, les aiguilles et les seringues hors de la vue et de la portée des enfants. Conservez la fiole au réfrigérateur.
- **Ne congelez pas** le médicament.
- **N'agitez pas** la fiole.
- Sortez la fiole du réfrigérateur 15 minutes avant de l'utiliser et laissez-la revenir à la température ambiante (inférieure à 30 °C) avant de préparer l'injection.
- Une fois sortie du réfrigérateur, la fiole non ouverte peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 7 jours. Les fioles non ouvertes qui ont été entreposées à la température ambiante peuvent être remises au réfrigérateur. La durée cumulative de l'entreposage à la température ambiante (temps total passé à l'extérieur du réfrigérateur) ne doit pas dépasser 7 jours.
- Jetez les fioles qui ont été conservées plus de 7 jours à la température ambiante ou qui ont été exposées à une température supérieure à 30 °C.
- Gardez l'aiguille de transfert avec filtre, l'aiguille à injection et la seringue au sec.

Inspection du médicament et des fournitures

- Réunissez toutes les fournitures énumérées ci-dessous pour préparer et administrer l'injection.
- **Vérifiez** la date de péremption figurant sur la boîte, sur l'étiquette de la fiole et sur les fournitures énumérées ci-dessous. **N'utilisez aucun** de ces articles si la date de péremption est passée.
- **N'utilisez pas** la fiole si :
 - le médicament est trouble ou a une couleur anormale;
 - le médicament contient des particules;

- le capuchon recouvrant le bouchon est manquant.
- Inspectez les fournitures pour confirmer l'absence de dommages. **Ne les utilisez pas** si elles ont l'air endommagées ou si elles ont été échappées.
- Placez les fournitures sur une surface de travail plane, propre et bien éclairée.

CE QUE LA BOÎTE
CONTIENT :

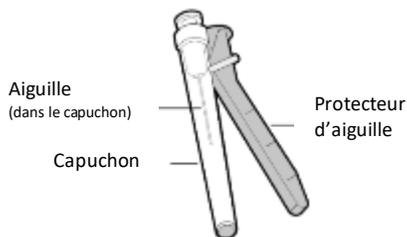
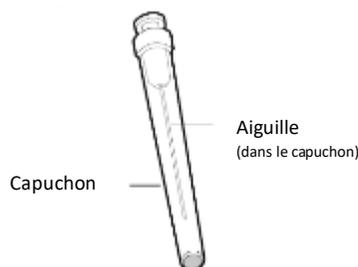
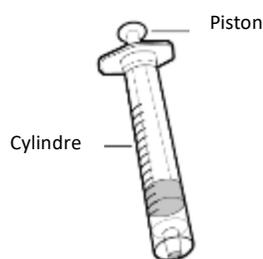
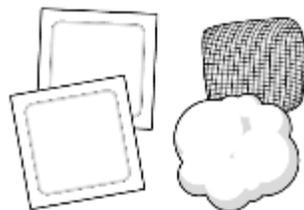


- **Fiole contenant le médicament**



- **Mode d'emploi**

CE QUE LA BOÎTE NE
CONTIENT PAS :



- **Tampons d'alcool**
Remarque : Si vous devez utiliser plus de 1 fiole pour vous injecter la dose prescrite, vous devez utiliser un nouveau tampon d'alcool avec chaque fiole.

- **Compresse de gaze**
- **Tampon d'ouate**

- **Seringue**
Remarque : Si le volume d'injection est égal ou inférieur à 1 ml, utilisez une **seringue de 1 ml**.
Si le volume d'injection se situe entre 1 ml et 2 ml, utilisez une **seringue de 2 ou de 3 ml**.

- **Aiguille de transfert 18G avec filtre de 5 micromètres**
Remarque : Si vous devez utiliser plus de 1 fiole pour vous injecter la dose prescrite, vous devez utiliser une nouvelle aiguille de transfert avec filtre pour chaque fiole.
N'utilisez pas l'aiguille de transfert avec filtre pour injecter le médicament.

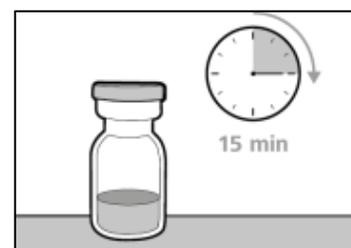
- **Aiguille à injection 26G avec protecteur d'aiguille**
N'utilisez pas l'aiguille à injection pour extraire le médicament de la fiole.



- Contenant pour objets pointus et tranchants

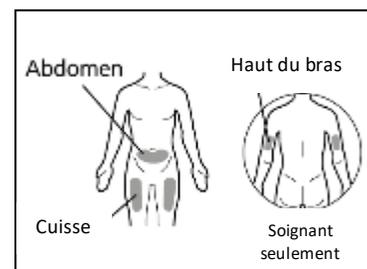
Préparatifs

- Avant d'utiliser la ou les fioles, laissez-les se réchauffer à la température ambiante pendant une quinzaine de minutes, sur une surface plane et propre, à l'abri de la lumière directe du soleil.
- N'essayez pas de réchauffer la fiole d'une autre manière.
- Lavez-vous les mains à l'eau savonneuse.



Choix et préparation du point d'injection

- Nettoyez la zone autour du point d'injection de votre choix avec un tampon d'alcool.
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes. Ne touchez pas la surface propre avant l'injection, ne l'éventez pas et ne soufflez pas dessus.



Vous pouvez utiliser :

- la cuisse (avant et milieu);
- le ventre (l'abdomen), à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril;
- la face externe du haut du bras (seulement si un soignant pratique l'injection).
- Vous devez changer de point d'injection chaque fois; l'injection suivante doit être pratiquée à au moins 2,5 cm de la zone où l'injection précédente a été administrée.
- Ne pratiquez pas l'injection dans les zones qui pourraient être irritées par une ceinture ou l'élastique d'un vêtement. Ne la pratiquez pas non plus dans un grain de

beauté, une cicatrice, un bleu ou une zone où la peau est sensible, rouge, durcie ou craquelée.

Préparation de la seringue pour l'injection

- Ne touchez pas les aiguilles à nu et ne les déposez pas sur une surface après avoir enlevé le capuchon.
- Une fois la seringue remplie de médicament, utilisez-la immédiatement.
- Le médicament contenu dans la seringue doit être injecté par voie sous-cutanée dans les 5 minutes qui suivent l'enlèvement du capuchon de l'aiguille. N'utilisez pas la seringue si l'aiguille est entrée en contact avec une surface quelconque.
- **Jetez la ou les fioles utilisées, les aiguilles usagées, les capuchons des aiguilles à injection/fioles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants.**

Renseignements importants après l'injection

- Ne frottez pas le point d'injection après une injection.
- Si vous notez la présence de gouttes de sang au point d'injection, vous pouvez appuyer un tampon d'ouate ou une compresse de gaze stérile contre le point d'injection pendant au moins 10 secondes, jusqu'à ce que le saignement cesse.
- Si vous avez un bleu (petite zone de saignement sous la peau), vous pouvez également appliquer un bloc réfrigérant sur la zone et appuyer légèrement. Si le saignement ne s'arrête pas, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Mise au rebut du médicament et des fournitures

Important : Gardez toujours le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

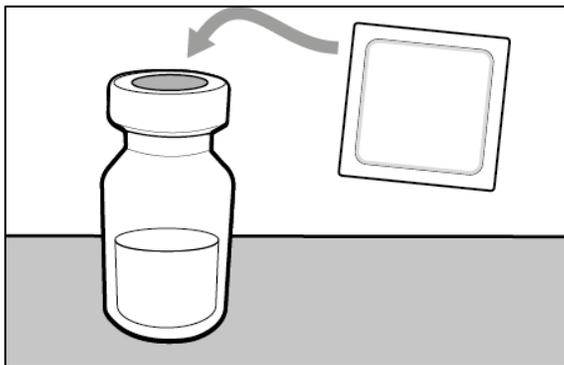
- Placez les aiguilles et les seringues usagées dans le contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation. Ne jetez pas les aiguilles détachées et les seringues aux ordures ménagères.
- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant qui répond aux critères suivants :
 - fabriqué dans un plastique résistant;
 - muni d'un couvercle hermétique non perforable, à l'épreuve des objets pointus et tranchants;
 - droit et stable pendant l'utilisation;
 - étanche;
 - muni d'une étiquette indiquant qu'il contient des déchets dangereux.

- Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les lignes directrices en vigueur dans votre région pour vous en débarrasser de la manière adéquate.
- Ne jetez jamais un contenant pour objets pointus et tranchants plein aux ordures ménagères, à moins que les lignes directrices en vigueur dans votre région vous y autorisent. Ne recyclez pas votre contenant pour objets pointus et tranchants.

Étape 1. Enlever le capuchon de la fiole et nettoyer le dessus.

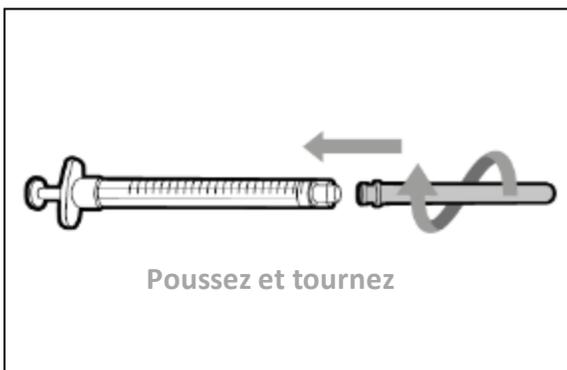


- Enlevez le capuchon de la ou des fioles.

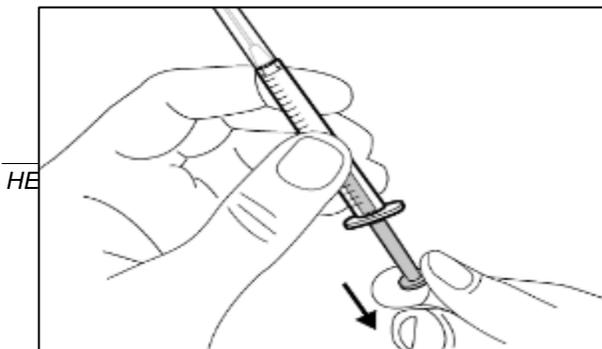


- Nettoyez le dessus du bouchon de la ou des fioles avec un tampon d'alcool.
- Placez le capuchon de la ou des fioles dans le contenant pour objets pointus et tranchants.

Étape 2. Fixer l'aiguille de transfert avec filtre à la seringue.

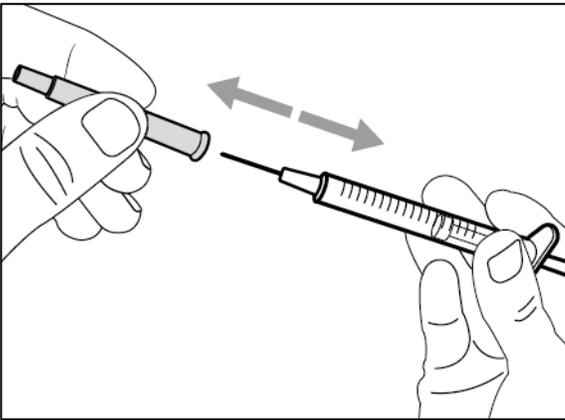


- **Poussez l'aiguille de transfert avec filtre sur la seringue en la faisant tourner dans le sens horaire jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement fixée.**



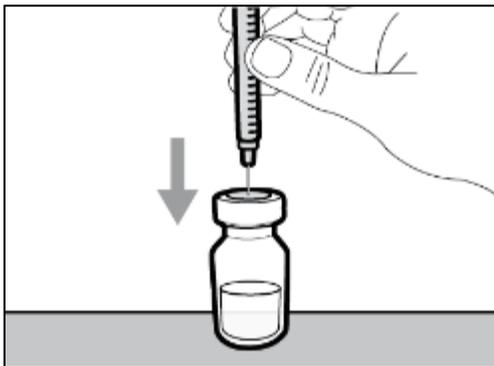
- Tirez lentement sur le piston et aspirez dans la seringue un volume d'air qui correspond à la dose qui vous a été prescrite.

Étape 3. Retirer le capuchon de l'aiguille de transfert avec filtre.

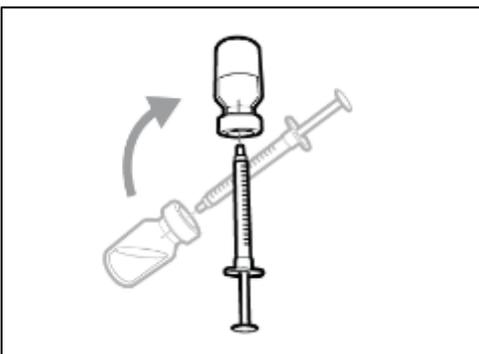


- Tenez la seringue par le cylindre, l'aiguille de transfert avec filtre pointant vers le haut.
- Enlevez délicatement le capuchon de l'aiguille de transfert avec filtre en tirant dessus, dans un mouvement qui l'éloigne de votre corps. **Ne jetez pas le capuchon. Déposez-le sur une surface plane et propre.** Vous devrez remettre le capuchon sur l'aiguille de transfert avec filtre après avoir transféré le médicament.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et ne l'appuyez pas sur une surface une fois le capuchon de l'aiguille enlevé.

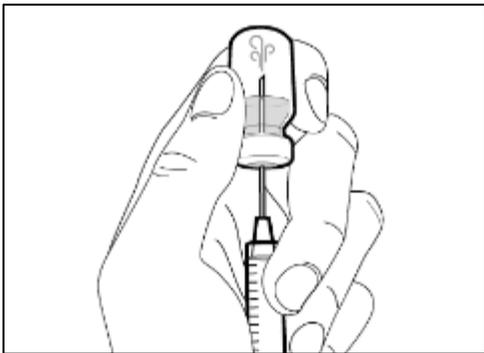
Étape 4. Injecter de l'air dans la fiole.



- Laissez la fiole sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille de transfert avec filtre fixée à la seringue dans le centre du bouchon de la fiole, droit dans son axe.

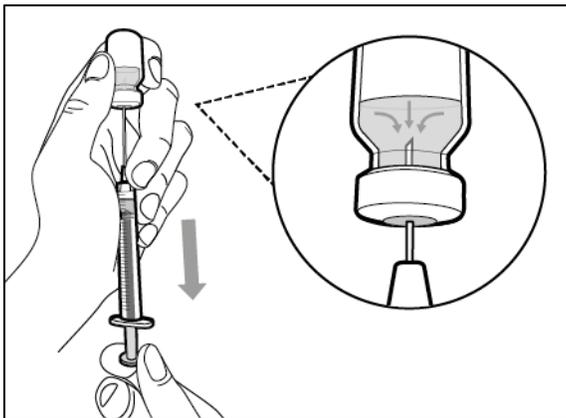


- Retournez la fiole en laissant l'aiguille dedans.



- L'aiguille pointant vers le haut, appuyez sur le piston pour injecter l'air contenu dans la seringue **au-dessus du médicament**.
- Maintenez le doigt bien appuyé sur le piston de la seringue.
- **N'injectez pas** d'air dans le médicament, car cela risquerait de créer des bulles dedans.

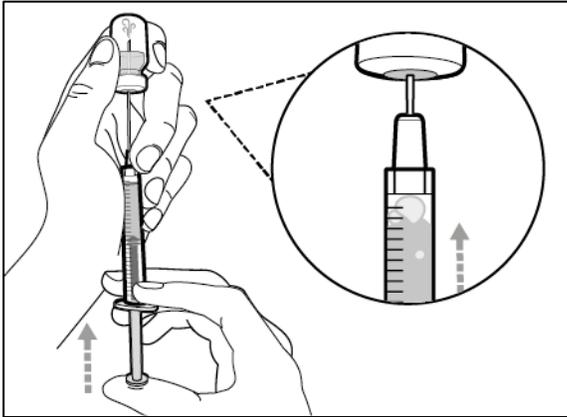
Étape 5. Transférer le médicament dans la seringue.



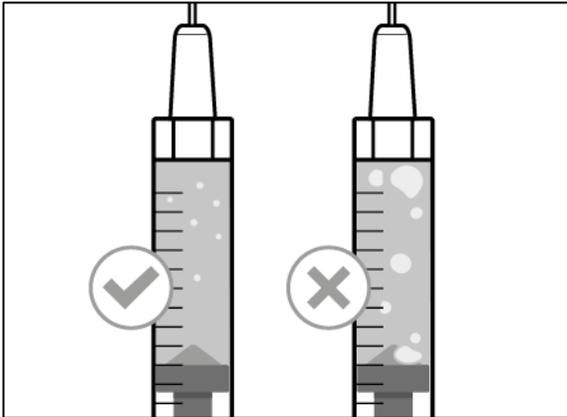
- Faites descendre la pointe de l'aiguille **dans le médicament**.
- Tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue. Aspirez dans la seringue une quantité de médicament supérieure à la dose prescrite.
- Faites attention de ne pas tirer le piston hors de la seringue.

Important : Si la dose prescrite dépasse la quantité de médicament contenue dans la fiole, **aspirez tout le médicament** et allez à la section « **Combinaison des fioles** » maintenant.

Étape 6. Éliminer les bulles d'air.



- Maintenez l'aiguille dans la fiole et inspectez la seringue pour voir si elle contient de grosses bulles d'air. Une bulle d'air trop grosse peut réduire la dose que vous recevez.
- **Éliminez les bulles d'air les plus grosses en tapotant** doucement avec vos doigts sur le cylindre de la seringue, jusqu'à ce que les bulles d'air remontent au sommet de la seringue. Déplacez la pointe de l'aiguille **au-dessus du médicament** et appuyez lentement sur le piston pour expulser les bulles d'air de la seringue.

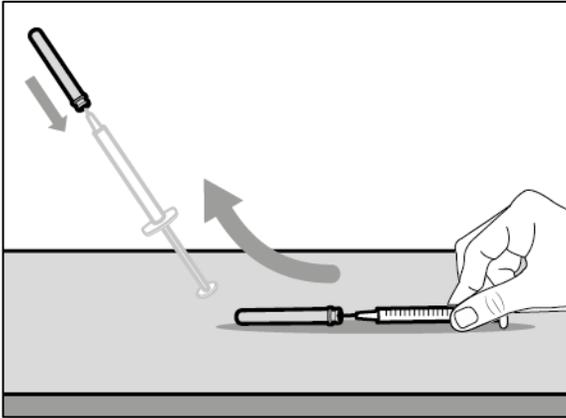


- Si la quantité de médicament dans la seringue est à présent égale ou inférieure à la dose prescrite, déplacez la pointe de l'aiguille **dans le médicament** et tirez lentement sur le piston jusqu'à ce que la quantité de médicament soit **supérieure** à celle nécessaire pour administrer la **dose prescrite**.
- Faites attention de ne pas tirer le piston hors de la seringue.
- Recommencez les étapes ci-dessus jusqu'à ce que vous ayez éliminé les bulles d'air les plus grosses.

Remarque : Assurez-vous que la quantité de médicament contenue dans la seringue est suffisante pour administrer la dose avant de passer à l'étape suivante. Si vous ne parvenez pas à extraire tout le médicament, retournez la fiole pour atteindre la quantité restante.

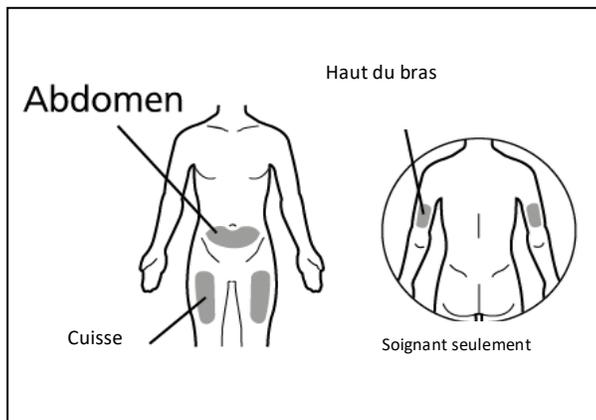
⚠ N'utilisez pas l'aiguille de transfert avec filtre pour injecter le médicament, car cela peut vous causer du tort, comme une douleur ou un saignement.

Étape 7. Remettre le capuchon sur l'aiguille de transfert avec filtre.



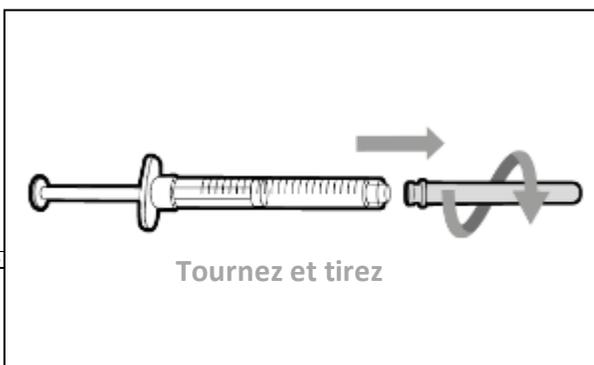
- Retirez la seringue et l'aiguille de transfert avec filtre de la fiole.
- **Faites glisser d'une main** l'aiguille de transfert avec filtre dans le capuchon et recouvrez-en l'aiguille d'un **mouvement vers le haut**.
- Une fois l'aiguille recouverte, enfoncez **d'une main** le capuchon de l'aiguille de transfert avec filtre vers la seringue pour bien le fixer et éviter de vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Étape 8. Nettoyer le point d'injection.



- Choisissez le point d'injection et **nettoyez-le** avec un tampon d'alcool.

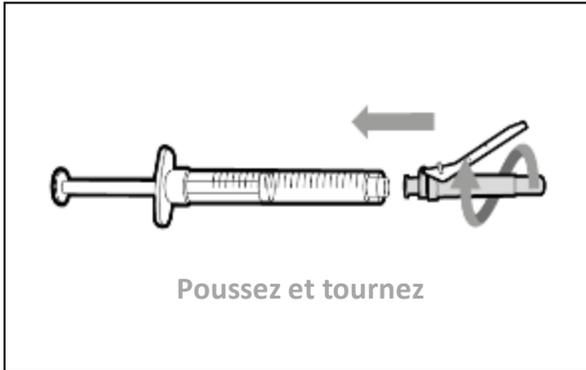
Étape 9. Enlever l'aiguille de transfert.



- Enlevez l'aiguille de transfert avec filtre de la seringue en la faisant tourner dans le sens antihoraire alors que vous tirez doucement.

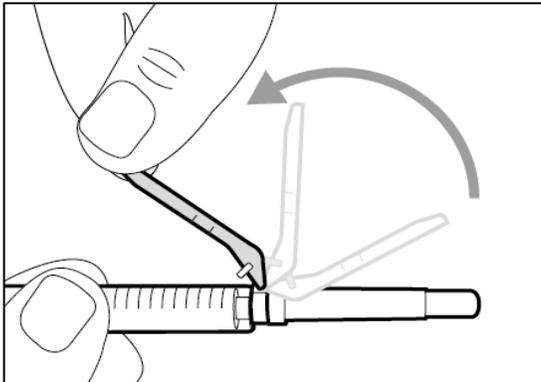
- Mettez l'aiguille de transfert avec filtre usagée dans le contenant pour objets pointus et tranchants.

Étape 10. Fixer l'aiguille à injection à la seringue.



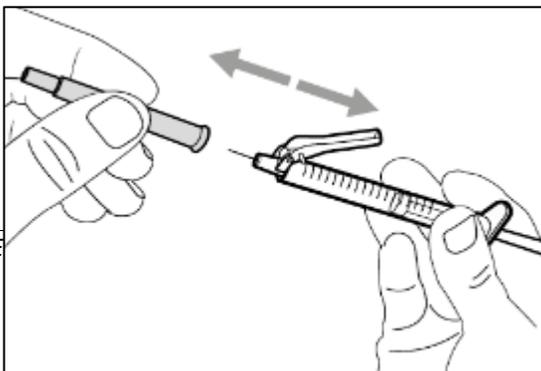
- Poussez l'aiguille à injection sur la seringue en la faisant tourner dans le sens horaire jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement fixée.

Étape 11. Déplacer le protecteur d'aiguille.



- Déplacez le protecteur d'aiguille en l'éloignant de l'aiguille, **vers** le cylindre de la seringue.

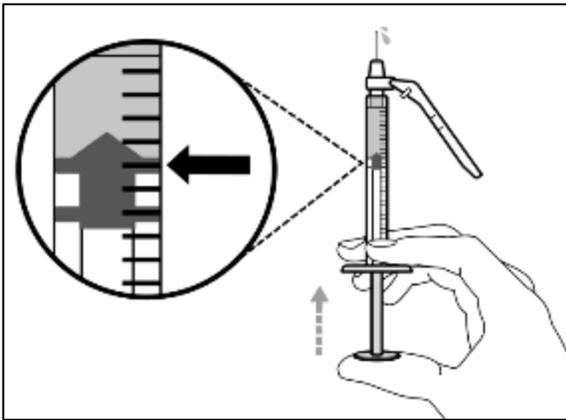
Étape 12. Retirer le capuchon de l'aiguille à injection.



- Tirez délicatement sur le capuchon de l'aiguille à injection, en l'éloignant de la seringue.
- Jetez le capuchon dans le contenant pour objets pointus et tranchants.

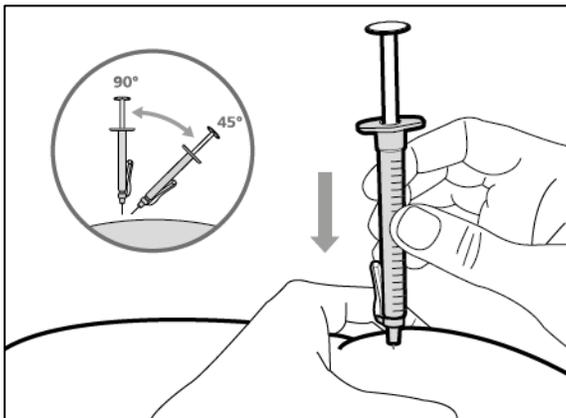
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec une surface quelconque.
- Le médicament contenu dans la seringue doit être injecté dans un délai de 5 minutes suivant l'enlèvement du capuchon de l'aiguille à injection.

Étape 13. Ajuster le piston à la dose prescrite.



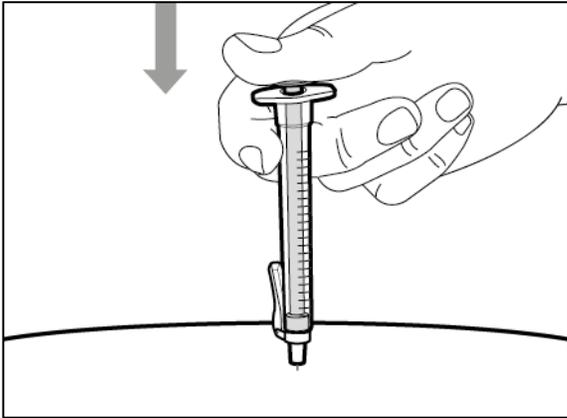
- Appuyez lentement sur le piston jusqu'à la dose prescrite.
- Assurez-vous que le bord supérieur du joint du piston soit au niveau du repère qui correspond à la dose prescrite sur la seringue.

Étape 14. Pratiquer l'injection sous-cutanée (sous la peau).



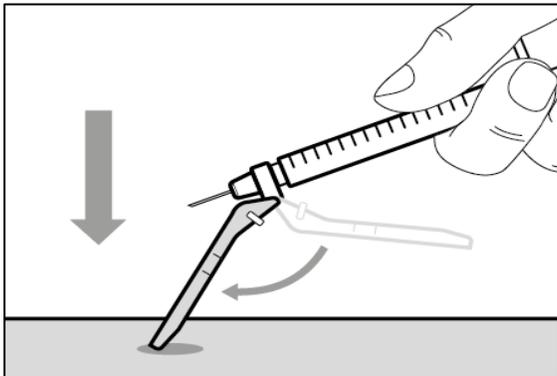
- Pincez la peau au niveau du point d'injection choisi et insérez complètement l'aiguille à un **angle compris entre 45 ° et 90 °** d'un mouvement ferme et rapide. **Ne tenez pas** le piston ou n'appuyez pas dessus pendant l'insertion de l'aiguille.
- Maintenez la seringue en position et lâchez la peau au niveau du point d'injection.

Étape 15. Injecter le médicament.

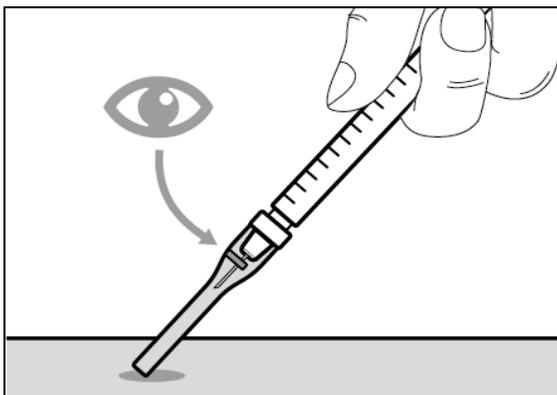


- Injectez lentement tout le médicament en appuyant doucement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé.
- Enlevez l'aiguille du point d'injection sans changer l'angle de la seringue.

Étape 16. Couvrir l'aiguille avec le protecteur d'aiguille.

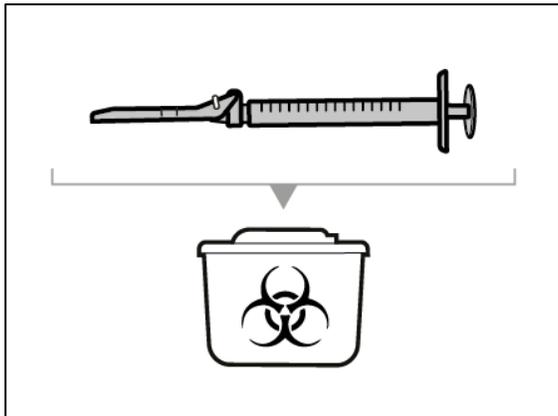


- Déployez le protecteur d'aiguille à un angle de 90 °, en l'éloignant du cylindre de la seringue.
- En tenant la seringue d'une main, **appuyez le protecteur d'aiguille** sur une surface plane d'un mouvement ferme et rapide, jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».



- Si vous n'entendez pas le « clic », inspectez l'aiguille pour voir si elle est entièrement couverte par le protecteur d'aiguille.
- Gardez les doigts derrière le protecteur d'aiguille, loin de l'aiguille, en tout temps.
- **Ne retirez pas** l'aiguille à injection.

Étape 17. Mettre au rebut la seringue et l'aiguille.

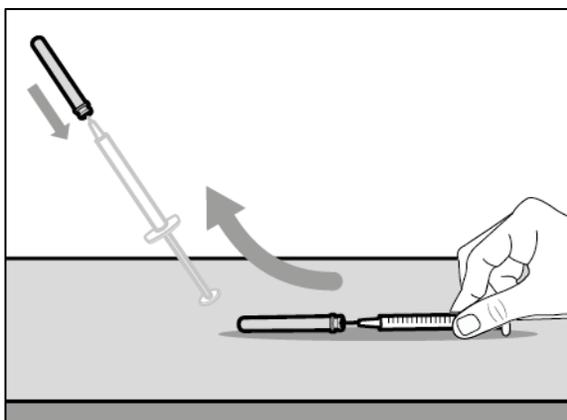


- Mettez les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation. Pour en savoir plus à ce sujet, consultez la section « Mise au rebut du médicament et des fournitures ».
- **N'essayez pas** de retirer l'aiguille à injection usagée de la seringue usagée.
- **Ne remettez pas le capuchon** sur l'aiguille à injection.
- **Important** : Gardez toujours le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

Combinaison des fioles

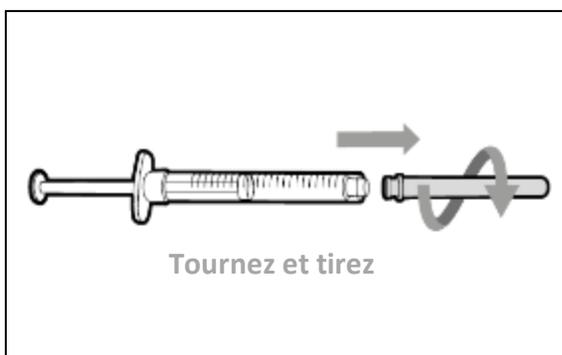
Si vous devez utiliser plusieurs fioles pour obtenir la dose totale prescrite, suivez les étapes ci-dessous après avoir extrait le médicament de la première fiole.

Étape A. Remettre le capuchon sur l'aiguille de transfert avec filtre.



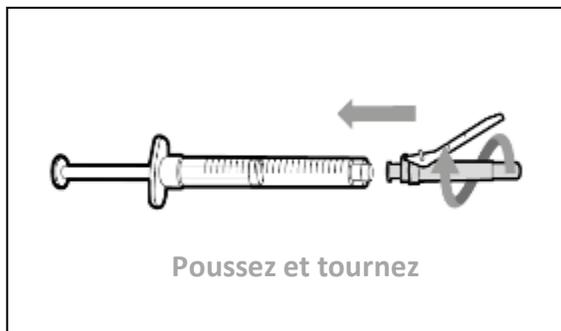
- Enlevez l'aiguille de transfert avec filtre fixée à la seringue de la première fiole.
- **Faites glisser d'une main** l'aiguille de transfert avec filtre dans le capuchon et recouvrez-en l'aiguille d'un **mouvement vers le haut**.
- Une fois l'aiguille recouverte, enfoncez **d'une main** le capuchon de l'aiguille de transfert avec filtre vers la seringue pour bien le fixer et éviter de vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Étape B. Enlever l'aiguille de transfert avec filtre.



- Enlevez l'aiguille de transfert avec filtre de la seringue en la faisant tourner dans le sens antihoraire alors que vous tirez doucement.
- Mettez l'aiguille de transfert avec filtre usagée dans le contenant pour objets pointus et tranchants.

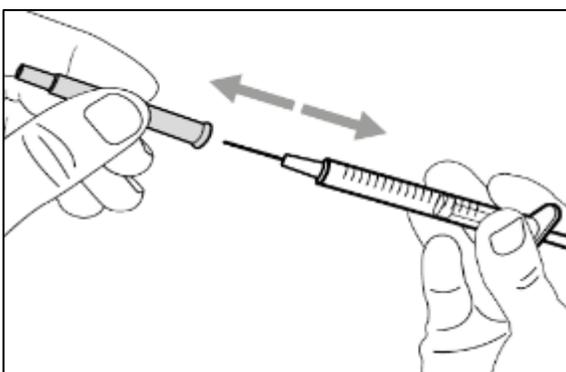
Étape C. Fixer une nouvelle aiguille de transfert avec filtre à la seringue.



Remarque : Vous devez utiliser une nouvelle aiguille de transfert avec filtre chaque fois que vous extrayez le médicament d'une nouvelle fiole.

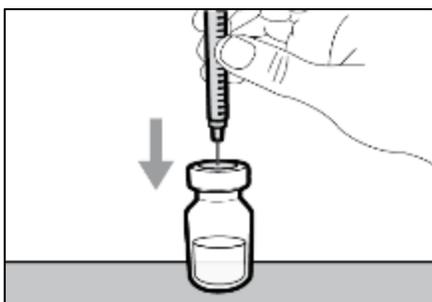
- Poussez une **nouvelle** aiguille de transfert avec filtre sur la seringue en la faisant tourner dans le sens horaire jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement fixée.
- Tirez lentement sur le piston pour aspirer de l'air dans la seringue.

Étape D. Retirer le capuchon de l'aiguille de transfert avec filtre.

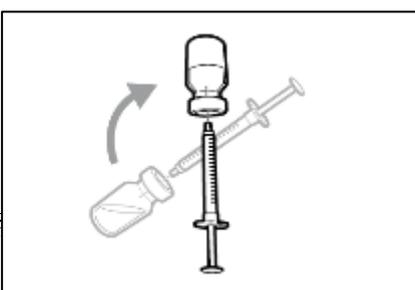


- Tenez la seringue par le cylindre, l'aiguille de transfert avec filtre pointant vers le haut.
- Enlevez délicatement le capuchon de l'aiguille de transfert avec filtre en tirant dessus, dans un mouvement qui l'éloigne de votre corps. Ne jetez pas le capuchon. Vous devrez remettre le capuchon sur l'aiguille de transfert avec filtre après avoir transféré le médicament.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille.

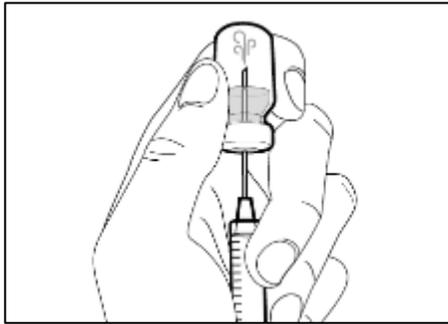
Étape E. Injecter de l'air dans la fiole.



- Laissez la nouvelle fiole sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille de transfert avec filtre fixée à la seringue dans le **centre** du bouchon de la fiole, droit dans son axe.

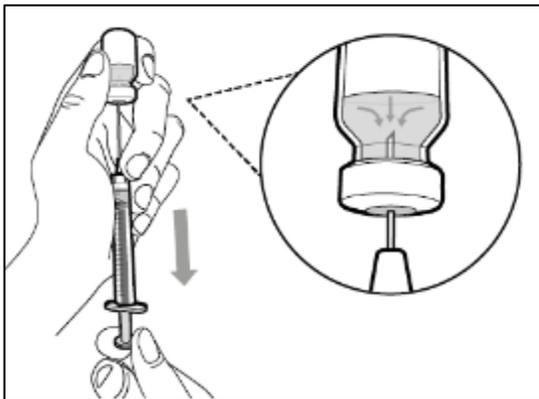


- Retournez la fiole en laissant l'aiguille de transfert avec filtre dedans.



- L'aiguille pointant vers le haut, appuyez sur le piston pour injecter l'air contenu dans la seringue **au-dessus du médicament.**
- Maintenez le doigt bien appuyé sur le piston de la seringue.
- **N'injectez pas** d'air dans le médicament, car cela risquerait de créer des bulles dedans.

Étape F. Transférer le médicament dans la seringue.



- Faites descendre la pointe de l'aiguille **dans le médicament.**
- Tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue. Aspirez dans la seringue une quantité de médicament supérieure à la dose prescrite.
- Faites attention de ne pas tirer le piston hors de la seringue.

Remarque : Assurez-vous que la quantité de médicament contenue dans la seringue est suffisante pour administrer la dose avant de passer à l'étape suivante. Si vous ne parvenez pas à extraire tout le médicament, retournez la fiole pour atteindre la quantité restante.



N'utilisez pas l'aiguille de transfert avec filtre pour injecter le médicament, car cela peut vous causer du tort, comme une douleur ou un saignement.

Recommencez les étapes A à F avec chaque fiole additionnelle, jusqu'à ce que la quantité de médicament soit supérieure à celle nécessaire pour administrer la dose prescrite. Lorsque vous avez terminé, laissez l'aiguille de transfert avec filtre dans la fiole et reprenez à l'étape 6. Effectuez les étapes restantes.

Surdosage

Si vous ou votre soignant administrez une quantité de Hemlibra plus grande que celle que vous êtes censé utiliser, dites-le à votre médecin immédiatement, car des effets secondaires peuvent survenir, notamment des caillots sanguins. Utilisez toujours Hemlibra exactement comme votre médecin vous a dit de le faire, et vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière si vous avez un doute.

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

Dose oubliée

Si vous oubliez votre injection hebdomadaire prévue, injectez la dose oubliée dès que possible avant le jour de la prochaine injection prévue. Par la suite, continuez à injecter le médicament une fois par semaine selon le calendrier prévu. N'injectez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Si vous êtes incertain de ce qu'il faut faire, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

N'arrêtez pas d'utiliser Hemlibra sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez de prendre Hemlibra, il se peut que vous ne soyez plus protégé contre les hémorragies.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
PEU COURANT <u>Microangiopathie thrombotique :</u>		✓	✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> ● confusion, faiblesse, enflure des bras et des jambes, jaunissement de la peau et des yeux, douleur abdominale ou dorsale diffuse, envie de vomir (nausée), vomissements ou diminution du débit urinaire – ces symptômes peuvent être des signes de microangiopathie thrombotique. 			
<p><u>Caillots sanguins (thromboembolie) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● enflure, chaleur, douleur ou rougeur – ces symptômes peuvent être des signes de caillot sanguin dans une veine proche de la surface de la peau. ● maux de tête, engourdissement du visage, yeux douloureux ou enflés ou perturbation de la vision – ces symptômes peuvent être des signes de caillot sanguin dans une veine derrière vos yeux. ● noircissement de la peau – ce symptôme peut être un signe que le tissu de la peau est gravement endommagé. 		✓	✓

Autres effets secondaires associés à l'utilisation de Hemlibra

Très fréquents : peuvent toucher 1 personne sur 10 ou plus

- réaction dans la zone où l'injection a été administrée (rougeur, démangeaison, douleur, enflure)

- maux de tête

Fréquents : peuvent toucher entre 1 personne sur 100 et 1 personne sur 10

- fièvre
- douleur dans les articulations
- courbatures
- diarrhée
- urticaire
- éruption cutanée

Peu fréquents : peuvent toucher entre 1 personne sur 1 000 et 1 personne sur 100

- caillot sanguin dans une veine derrière votre œil (thrombose du sinus caverneux)
- tissu de la peau gravement endommagé (nécrose cutanée)
- caillot sanguin dans une veine proche de la surface de la peau (thrombophlébite superficielle)
- minuscules caillots sanguins qui provoquent des lésions dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique)
- enflure sous la peau (angio-œdème)

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou que celui-ci s'aggrave au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des [déclarations des réactions indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conservez le produit au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne le congélez pas. Ne l'agitez pas.

Conservez le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette de la fiole après la mention « EXP ». La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.

Une fois sorties du réfrigérateur, les fioles non ouvertes peuvent être conservées à température ambiante (inférieure à 30 °C) jusqu'à 7 jours. Les fioles non ouvertes qui ont été entreposées à la température ambiante peuvent être remises au réfrigérateur. La durée totale des périodes d'entreposage à la température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.

Utilisez Hemlibra immédiatement une fois qu'il a été transféré de la fiole à la seringue. Ne réfrigérez pas la solution dans la seringue.

Jetez toute quantité de solution inutilisée de façon appropriée. Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Hemlibra, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- obtenir des outils de formation pour les professionnels de la santé et les patients auprès de Hoffmann-La Roche Limited/Limitée en appelant le 1-888-762-4388.
- lire la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. [Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant www.rochecanada.com/fr ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 6 mars 2025

© 2018–2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Hemlibra® est une marque déposée de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8