

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

Pr **ALTUVIII[®]**

Facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN

Poudre lyophilisée

Intraveineuse

250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 ou 4 000 UI/flacon

Facteur VIII de coagulation sanguine antihémorragique

B02BD02

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Steeles Avenue West,
Toronto, ON,
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
26 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 283753

s-a version 1.0 datée du 26 mars 2025

TABEAU DES MATIÈRES

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

TABEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
7.1.5 Insuffisance hépatique et rénale.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	11
8.3.1 Réactions indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques – enfants	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.4 Interactions médicament-médicament.....	11

9.5	Interactions médicament-aliment	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	11
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
10.1	Mode d'action.....	11
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique	12
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	15
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	15
14	ESSAIS CLINIQUES.....	16
14.1	Essais cliniques par indication	16
14.3	Immunogénicité	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
	Toxicité d'une dose unique.....	21
	Toxicité de doses répétées	21
	Tolérance locale	22
	Hémocompatibilité	22
	Renseignements sur le médicament pour le patient.....	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ALTUVIIIIO® (Facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN) est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII [FVIII]) pour :

- Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques
- Traitement et contrôle des épisodes hémorragiques
- Prise en charge périopératoire des saignements (prophylaxie chirurgicale)

ALTUVIIIIO n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ALTUVIIIIO dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (Voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques portant sur ALTUVIIIIO n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent ou non différemment par rapport aux patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

ALTUVIIIIO est contre-indiqué chez les patients qui ont subi des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, au produit ou à ses composants. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) ».

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après reconstitution seulement.

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par ALTUVIIIIO doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie A.
- Chaque étiquette de flacon d'ALTUVIIIIO indique la puissance du FVIII en unités internationales (UI). Une UI correspond à l'activité du facteur FVIII contenue dans un millilitre de plasma humain normal.

- L'attribution de la puissance a été déterminée dans les études cliniques à l'aide d'un test de coagulation en un temps basé sur un temps de céphaline activée (TCA) au moyen du réactif Actin®-FSL (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Il est recommandé d'utiliser un test de coagulation validé en un temps pour mesurer l'activité du FVIII.
- Le niveau d'activité du FVIII est plus élevé (surestimé) lorsqu'on utilise le test chromogène et un réactif du TCA spécifique à base d'acide ellagique dans un test de coagulation en un temps d'environ 2,5 fois. Si ces tests sont utilisés, cette augmentation en facteur doit être prise en compte pour normaliser les niveaux d'activité du FVIII. L'activité du facteur VIII ALTUVIII0 peut également être sous-estimée d'environ 40 % par un réactif du TCA spécifique à base de silice/phospholipide synthétique dans le test de coagulation en un temps (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour la dose de 50 UI/kg, l'augmentation maximale in vivo attendue du taux de FVIII exprimée en UI/dL (ou en % de la normale) est estimée à l'aide de la formule suivante :

Augmentation estimée du FVIII (UI/dL ou % de la normale) = 50 UI/kg x 2 (UI/dL par UI/kg)

Prophylaxie de routine

La posologie recommandée pour la prophylaxie de routine chez les adultes et les enfants est de 50 UI/kg d'ALTUVIII0 administré une fois par semaine.

Traitement et contrôle des épisodes hémorragiques

La posologie d'ALTUVIII0 pour le traitement et le contrôle des épisodes hémorragiques est fournie dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 – Posologie pour le traitement et le contrôle des épisodes hémorragiques

Type de saignement	Dose recommandée	Renseignements supplémentaires
Mineur et modéré Par exemple : saignements articulaires non compliqués, saignements musculaires mineurs, saignements muqueux ou sous-cutanés	Dose unique de 50 UI/kg	Pour les épisodes hémorragiques mineurs et modérés survenant dans les 2 à 3 jours suivant une dose prophylactique, il est possible d'utiliser une dose plus faible de 30 UI/kg. Des doses supplémentaires de 30 ou 50 UI/kg tous les 2 à 3 jours peuvent être envisagées.
Majeur Par exemple : saignements intracrâniens ou rétropéritonéaux, saignements de l'iliopsoas et du cou, saignements musculaires avec syndrome des loges et saignements associés à une diminution significative du taux d'hémoglobine	Dose unique de 50 UI/kg	Des doses supplémentaires de 30 ou 50 UI/kg tous les 2 à 3 jours peuvent être envisagées.

Lors de la reprise de la prophylaxie après le traitement d'un saignement, il est recommandé de prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre la dernière dose de 50 UI/kg pour le traitement d'un saignement. Par la suite, la prophylaxie peut être poursuivie comme d'habitude selon le schéma posologique habituel du patient.

Prise en charge périopératoire

La posologie d'ALTUVIIIIO pour la prise en charge périopératoire est fournie dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Posologie pour la prise en charge périopératoire

Type de chirurgie	Dose préopératoire	Dose postopératoire
Chirurgie mineure	Dose unique de 50 UI/kg	Une dose supplémentaire de 30 ou 50 UI/kg après 2 à 3 jours peut être envisagée.
Chirurgie majeure Par exemple : chirurgie intracrânienne, intra-abdominale ou de remplacement articulaire, ou procédures dentaires compliquées	Dose unique de 50 UI/kg	Des doses supplémentaires de 30 ou 50 UI/kg tous les 2 à 3 jours peuvent être administrées selon les besoins cliniques pour la prise en charge périopératoire.

4.3 Reconstitution

Tableau 3 - Reconstitution

Taille du flacon	Volume d'eau stérile pour injection à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
250 UI	3 mL	3 mL	83 UI
500 UI	3 mL	3 mL	167 UI
1 000 UI	3 mL	3 mL	333 UI
2 000 UI	3 mL	3 mL	667 UI
3 000 UI	3 mL	3 mL	1 000 UI
4 000 UI	3 mL	3 mL	1 333 UI

Le produit reconstitué peut être conservé à température ambiante jusqu'à 30°C pendant 3 heures (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

4.4 Administration

Pour administration intraveineuse après reconstitution seulement

ALTUVIIIIO est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution de la poudre médicamenteuse avec le diluant.

La dose complète d'ALTUVIIIIO doit être injectée lentement, par voie intraveineuse, pendant 1 à 10 minutes, selon le niveau de confort du patient.

N'administrez pas ALTUVIIIIO reconstitué s'il contient des particules, est décoloré ou est trouble.

Les professionnels de la santé doivent administrer la première dose d'ALTUVIIIIO et surveiller le patient pour détecter toute réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion et déterminer la vitesse de perfusion qui convient le plus au patient. Les doses suivantes ne peuvent être administrées par le patient ou l'aidant du patient que lorsqu'ils sont correctement formés à la surveillance des réactions d'hypersensibilité et qu'ils sont à l'aise pour administrer ALTUVIIIIO en dehors d'un établissement de soins de santé.

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont incluses dans la section Renseignements sur le médicament pour le patient.

Jetez toute solution inutilisée, les flacons vides ainsi que les aiguilles et seringues usagées dans un contenant approprié et éliminez-les conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Lyophilisat pour reconstitution <u>Présentation</u> 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 et 4 000 UI/flacon.	chlorhydrate d'arginine, chlorure de calcium dihydraté, histidine, polysorbate 80 et saccharose.

ALTUVIIIIO est fourni dans des troussees comprenant :

- un emballage à usage unique contenant un flacon de poudre (verre de type 1) avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et un sceau d'étanchéité en aluminium avec un capuchon amovible en polypropylène coloré à différentes concentrations (voir le [Tableau 4](#)),

- une seringue préremplie contenant 3 mL d'eau stérile pour injection (verre de type 1) avec un bouchon de piston en caoutchouc bromobutyle et un capuchon d'extrémité inviolable,
- un dispositif de reconstitution d'adaptateur de flacon stérile.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, sont possibles avec les traitements de remplacement du FVIII, et peuvent apparaître après un traitement par ALTUVIIIIO. Conseillez aux patients d'arrêter d'utiliser ALTUVIIIIO en cas de symptômes d'hypersensibilité et de contacter un médecin et/ou de consulter immédiatement un médecin en urgence.

Anticorps neutralisants (Inhibiteurs)

Des anticorps neutralisants contre le FVIII ont été signalés chez des patients atteints d'hémophilie A traités par des traitements substitutifs du FVIII. Surveillez tous les patients pour détecter l'apparition d'inhibiteurs du FVIII au moyen d'observations cliniques appropriées et des examens de laboratoire. Si le taux plasmatique de FVIII du patient n'augmente pas comme prévu ou si le saignement n'est pas contrôlé après l'administration d'ALTUVIIIIO, la présence d'un inhibiteur (anticorps neutralisants) doit être soupçonnée et des tests appropriés doivent être effectués (voir Surveillance et tests de laboratoire).

Surveillance et tests de laboratoire

Une surveillance régulière des niveaux d'activité du FVIII pour l'ajustement de la dose prophylactique n'est pas nécessaire selon l'expérience des études cliniques. Si une évaluation de l'activité plasmatique du FVIII est nécessaire, il est recommandé d'utiliser un test de coagulation validé en un temps basé sur le TCA (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). Il est recommandé d'utiliser le même test, le même réactif, le même laboratoire qualifié ainsi que le même équipement lorsqu'il est jugé nécessaire de surveiller l'activité du FVIII d'un patient au fil du temps.

Surveillez l'apparition d'inhibiteurs du FVIII. Si le saignement n'est pas contrôlé par ALTUVIIIIO et que les taux plasmatiques d'activité du FVIII attendus ne sont pas atteints, utilisez un test validé pour déterminer si des inhibiteurs du FVIII sont présents (utilisez les unités Bethesda pour titrer les inhibiteurs).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

ALTUVIIIIO n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur la fertilité chez l'animal. On ignore si ALTUVIIIIO peut affecter la fertilité ou le développement des spermatozoïdes chez les patients atteints d'hémophilie A, bien qu'ALTUVIIIIO ne devrait pas interagir avec l'ADN ou être mutagène (voir [Toxicité de doses répétées](#)). Aucun impact sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été démontré dans les études toxicologiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude portant sur l'effet d'ALTUVIIIIO sur la reproduction n'a été menée sur des animaux. On ignore si ALTUVIIIIO peut affecter la capacité de reproduction ou causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude sur l'allaitement n'a été menée avec ALTUVIIIIO. On ignore si ALTUVIIIIO est excrété dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (0 à < 18 ans) :

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ALTUVIIIIO ont été évaluées chez 99 patients traités précédemment (PTP) âgés de < 18 ans qui ont reçu au moins une dose d'ALTUVIIIIO dans le cadre d'une prophylaxie de routine, d'un traitement des épisodes hémorragiques ou d'une prise en charge périopératoire. Les adolescents (12 à < 18 ans) ont été inscrits à l'étude de phase 3 (XTEND-1) et les enfants âgés de < 12 ans ont été inscrits à l'étude pédiatrique de phase 3 (XTEND-Kids). Trente-huit sujets (38,4 %) étaient âgés de < 6 ans, 36 sujets (36,4 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans et 25 sujets (25,2 %) étaient adolescents. Les données de l'étude pédiatrique (74 sujets) n'ont montré aucun ajustement posologique nécessaire chez les enfants âgés de < 12 ans par rapport aux adolescents et aux adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans):

Les études cliniques sur ALTUVIIIIO n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

7.1.5 Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables ont été surveillés dans deux études cliniques de phase 3 terminées chez des PTP. Des effets indésirables liés au médicament (EIM) (résumés dans le [Tableau 5](#)) ont été signalés chez 79 (33,9 %) des 233 sujets traités par prophylaxie de routine ou traitement sur demande. Les EIM les plus fréquents (> 10 %) chez les adultes et les adolescents étaient les maux de tête (20,1 %) et l'arthralgie (16,4 %). Chez les enfants de moins de 12 ans, la pyrexie (12,2 %) était l'EIM le plus fréquent (> 10 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité d'ALTUVIIIIO a été évaluée chez 159 sujets d'une étude de phase 3 terminée (XTEND-1) chez des patients traités précédemment (PTP) atteints d'hémophilie A grave (< 1 % d'activité du FVIII endogène ou d'une mutation génétique cohérente avec une hémophilie A grave) qui ont reçu au moins une dose d'ALTUVIIIIO dans le cadre d'une prophylaxie de routine, d'un traitement sur demande des épisodes hémorragiques ou d'une prise en charge périopératoire. Sur les 159 sujets évalués, 134 (84,3 %) étaient des adultes (18 ans et plus) et 25 (15,7 %) étaient des adolescents (12 à < 18 ans). 154 sujets (96,9 %) ont été traités pendant au moins 26 semaines et 98 sujets (61,6 %) ont été traités pendant au moins 52 semaines. Au total, 152 sujets (95,6 %) ont atteint au moins 25 jours d'exposition et 115 sujets (72,3 %) ont atteint au moins 50 jours d'exposition avec une médiane de 53,0 (plage de 2 à 63) pour les jours d'exposition et les injections par sujet. Les événements indésirables (EI) ont été surveillés pour un total de 151,5 années-sujets.

Dans l'étude pédiatrique (XTEND-Kids), l'innocuité de la prophylaxie par ALTUVIIIIO a été évaluée chez 74 PTP de sexe masculin âgés de < 12 ans atteints d'hémophilie A sévère ayant reçu au moins une dose d'ALTUVIIIIO. Soixante-six sujets (89,2 %) ont atteint au moins 50 jours d'exposition avec une médiane de 53,0 (intervalle : 3 à 72).

Tableau 5 – Effets indésirables du médicament signalés avec ALTUVIIIIO

Classe de système d'organes	Terme privilégié	N = 233*	
		Nombre de sujets (%)	Catégorie de fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées	35 (15)	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	31 (13)	Très fréquent
	Douleur aux extrémités des membres	10 (4)	Fréquent
	Douleur dorsale	9 (4)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	10 (4)	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements	7 (3)	Fréquent

*233 sujets dans deux études cliniques terminées de phase 3

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Le profil d'innocuité observé d'ALTUVIIIIO s'est avéré cohérent chez les enfants et les adultes.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Des événements thromboemboliques sont survenus chez 1 % (3/261) des patients dans l'étude de prolongation d'innocuité à long terme; ces trois sujets présentaient des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques.

8.3.1 Réactions indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été signalée avec ALTUVIIIIO. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions avec les aliments et le médicament n'a été menée avec ALTUVIIIIO. Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude sur les interactions entre le médicament et des produits à base de plantes médicinales n'a été menée avec ALTUVIIIIO. Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune étude sur les interactions entre les tests de laboratoire et le médicament n'a été menée avec ALTUVIIIIO. Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ALTUVIIIIO (facteur de coagulation recombinant VIII Fc - facteur von Willebrand - protéine de fusion XTEN [FVIII-Fc-VWF-XTEN]) est une protéine de fusion recombinante qui remplace temporairement le FVIII de coagulation manquant nécessaire pour une hémostase efficace et qui a démontré une demi-vie prolongée de 3 à 4 fois par rapport aux autres molécules standard et à demi-vie prolongée du FVIII.

ALTUVIIIIO est une protéine du FVIII conçue pour être indépendante du VWF endogène afin de surmonter la demi-vie limite imposée par les interactions VWF-FVIII. Le domaine D'D3 du VWF est la région qui interagit avec le FVIII. L'ajout du domaine D'D3 du VWF à une protéine de fusion rFVIII-Fc offre une

protection et une stabilité au FVIII et empêche l'interaction du FVIII avec le VWF endogène, surmontant ainsi la limitation de la demi-vie du FVIII imposée par la clairance du VWF.

La région Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) se lie au récepteur Fc néonatal (FcRn). Le FcRn fait partie d'une voie naturelle qui retarde la dégradation lysosomale des immunoglobulines en les recyclant dans la circulation et prolonge ainsi la demi-vie plasmatique de la protéine de fusion.

ALTUVIIIIO contient 2 polypeptides XTEN, qui augmentent davantage sa pharmacocinétique (PK). Dans ALTUVIIIIO, le domaine B naturel du FVIII (à l'exception de 5 acides aminés) est remplacé par le premier polypeptide XTEN, inséré entre les résidus d'acides aminés du FVIII N745 et E1649; et le second polypeptide XTEN est inséré entre le domaine D'D3 et Fc.

10.2 Pharmacodynamie

L'hémophilie A est un trouble hémorragique caractérisé par un déficit en FVIII de coagulation fonctionnel, ce qui entraîne un temps de coagulation prolongé dans le test de coagulation en un temps basé sur le temps de céphaline activée (TCA). L'administration d'ALTUVIIIIO augmente les taux plasmatiques de FVIII, corrigeant temporairement le défaut de coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A.

D'après les analyses exposition-réponse au FVIII, chez un patient typique avec un schéma posologique d'ALTUVIIIIO à 50 UI/kg une fois par semaine, la probabilité de ne présenter aucun saignement sur une année devrait être de 71 % (IC à 95 % : 50 % - 83 %).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) d'ALTUVIIIIO a été évaluée chez 159 adultes et adolescents et 74 enfants de < 12 ans, respectivement, recevant des injections intraveineuses hebdomadaires de 50 UI/kg. Parmi les enfants de < 12 ans, 36 sujets avaient des profils pharmacocinétiques d'ALTUVIIIIO à dose unique disponibles.

Les paramètres pharmacocinétiques après une dose unique d'ALTUVIIIIO sont présentés dans le [Tableau 6](#). Les paramètres pharmacocinétiques étaient basés sur l'activité plasmatique du FVIII mesurée par le test de coagulation en un temps basé sur le TCA au moyen du réactif Actin® FSL. Après une dose unique de 50 UI/kg, ALTUVIIIIO a présenté une activité soutenue élevée du FVIII avec une demi-vie prolongée dans toutes les cohortes d'âge. Dans les cohortes pédiatriques, on a observé une tendance à la diminution de l'ASC et à l'augmentation de la clairance, avec la diminution de l'âge. Le profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre (Semaine 26) était comparable au profil pharmacocinétique obtenu après la première dose.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques après une dose unique d'ALTUVIIIIO par âge (test de coagulation en un temps en utilisant le réactif Actin® FSL)

Paramètres pharmacocinétiques Moyenne (É.-T.)	Études pédiatriques		Étude chez les adultes et les adolescents	
	1 à < 6 ans N = 18	6 à < 12 ans N = 18	12 à < 18 ans N = 25	Adultes N = 134
ASC (UI*h/dL)	6 800 (1 120) ^b	7 190 (1 450)	8 350 (1 550)	9 850 (2 010) ^a

t_{1/2} (h)	38,0 (3,72)	42,4 (3,70)	44,6 (4,99)	48,2 (9,31)
CL (mL/h/kg)	0,74 (0,12)	0,68 (0,14)	0,58 (0,12)	0,49 (0,12) ^a
V_{ss} (mL/kg)	36,6 (5,59)	38,1 (6,80)	34,9 (7,38)	31,0 (7,32) ^a
TSM (h)	49,6 (5,45)	56,3 (5,10)	60,0 (5,54)	63,9 (10,2) ^a

ASC_{0-1au} = aire sous la courbe activité-temps sur l'intervalle posologique, CL = clairance, TSM = temps de séjour moyen, É.-T. = écart-type, t_{1/2z} = demi-vie terminale, V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre

^a Calcul basé sur 128 profils. ^b N = 17

Dans l'étude XTEND-1, l'activité du FVIII d'ALTUVIIIIO à l'état d'équilibre est restée normale à presque normale (> 40 UI/dL) pendant une moyenne (É.-T.) de 4,1 (0,7) jours avec une prophylaxie une fois par semaine chez les adultes. L'activité du FVIII sur 10 UI/dL a été maintenue chez 83,5 % des adultes et des adolescents tout au long de l'étude. Chez les enfants âgés de < 12 ans, l'activité du FVIII d'ALTUVIIIIO est restée normale à presque normale (> 40 UI/dL) pendant 2 à 3 jours et > 10 UI/dL pendant environ 7 jours (voir le [Tableau 7](#)).

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre d'ALTUVIIIIO par âge (test de coagulation en un temps en utilisant le réactif Actin® FSL)

Paramètres pharmacocinétiques Moyenne (É.-T.)	Études pédiatriques		Étude chez les adultes et les adolescents	
	1 à < 6 ans	6 à < 12 ans	12 à < 18 ans	Adultes
	N = 37	N = 36	N = 24	N = 125
Pic (UI/dL)	136 (48,9) ^a (N = 35)	131 (36,1) (N = 35)	124 (31,2)	150 (35,0) (N = 124)
RP (kg*UI/dL/UI)	2,22 (0,83) ^b (N = 35)	2,10 (0,73) (N = 35)	2,25 (0,61) (N = 22)	2,64 (0,61) ^c (N = 120)
Délai jusqu'à 40 UI/dL (h)	68,0 (10,5) ^b	80,6 (12,3) ^b	81,5 (12,1) ^c	98,1 (20,1) ^c
Délai jusqu'à 20 UI/dL (h)	109 (14,0) ^b	127 (14,5) ^b	130 (15,7) ^c	150 (27,7) ^c
Délai jusqu'à 10 UI/dL (h)	150 (18,2) ^b	173 (17,1) ^b	179 (20,2) ^c	201 (35,7) ^c
Valeur minimale (UI/dL)	10,9 (19,7) (N = 36)	16,5 (23,7)	9,23 (4,77) (N = 22)	18,0 (16,6) ^d (N = 123)

Pic = 15 minutes après la dose à l'état d'équilibre, RP = récupération progressive, valeur minimale = valeur d'activité du FVIII avant la dose à l'état d'équilibre, É.-T. = écart-type

^a Le pic, la concentration minimale et la RP à l'état d'équilibre ont été calculés à l'aide des mesures disponibles à la Semaine 52/visite de prélèvement pour la pharmacocinétique de fin d'étude

^b Le délai jusqu'à l'activité du FVIII a été prédit à l'aide du modèle pharmacocinétique de population pour l'étude pédiatrique

^c Le délai jusqu'à l'activité du FVIII a été prédit à l'aide du modèle pharmacocinétique de population pour l'étude chez les adultes

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conditions d'entreposage

Les flacons non ouverts doivent être conservés au réfrigérateur, à une température contrôlée (2°C à 8°C). Le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une seule période de 6 mois. La date à laquelle le produit est retiré du réfrigérateur doit être notée sur la boîte.

Ne pas utiliser le produit au-delà de la date de péremption imprimée sur la boîte et le flacon ou six mois après avoir retiré la boîte du réfrigérateur, selon la première éventualité.

Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

Durée de conservation en cours d'utilisation

Le produit reconstitué peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 3 heures. Protéger le produit de la lumière directe du soleil. Après reconstitution, si le produit n'est pas utilisé dans les 3 heures, il doit être jeté.

Chaque produit reconstitué doit avoir un aspect clair et incolore à légèrement opalescent.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez qu'il est trouble ou qu'il contient des particules visibles.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN

Nom chimique : Facteur de coagulation recombinant VIII Fc - facteur von Willebrand - protéine de fusion XTEN (rFVIII-Fc-VWF-XTEN)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

ALTUVIII[®] est une protéine de fusion entièrement recombinante comprenant un analogue du facteur VIII humain (FVIII) dépourvu du domaine B à chaîne unique (BDD) fusionné de façon covalente au domaine Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1), au domaine D'D3 de liaison au FVIII du facteur von Willebrand humain (VWF) et à 2 polypeptides XTEN. Il a un poids moléculaire d'environ 312 kDa.

Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse du facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 6,5 à 7,2.

Caractéristiques du produit :

Le facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN est produit en appliquant la technologie de l'ADN recombinant à une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK), lignée cellulaire ayant fait l'objet d'une caractérisation complète. L'éfanesoctocog alpha est fabriqué sans ajout de composants d'origine humaine ou animale et purifié par une combinaison de plusieurs étapes de chromatographie, une étape d'inactivation virale par détergent, une étape de nanofiltration pour la clairance virale et des étapes d'ultrafiltration.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Prophylaxie de routine chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII)

Conception et données démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ALTUVIIIIO chez des sujets adultes et adolescents atteints d'hémophilie A (≥ 12 ans) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique ouverte multicentrique de phase 3 (XTEND-1), qui comprenait au total 159 PTP (158 hommes et 1 femme) atteints d'une maladie sévère ($< 1\%$ d'activité du FVIII endogène ou d'une mutation génétique documentée compatible avec une hémophilie A sévère). Les sujets étaient âgés de 12 à 72 ans et comprenaient 25 adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Les sujets inclus dans l'étude devaient présenter une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9$ cellules/L et un VIH contrôlé (numération des lymphocytes CD4 $> 200 \times 10^6$ cellules/L et une charge virale < 400 copies/mL dans les 26 semaines précédant la sélection). Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu un traitement par emicizumab dans les 20 semaines précédant la sélection, s'ils présentaient des infections graves, une fonction rénale anormale (créatinine sérique > 177 micromoles/L), une fonction hépatique anormale (bilirubine totale sérique $> 3 \times$ limite supérieure de la normale [LSN] ou selon la décision du chercheur), s'ils avaient reçu un vaccin dans les 30 jours précédant la sélection, s'ils avaient eu une intervention chirurgicale majeure au cours des 8 semaines précédant la sélection, s'ils avaient présenté un test positif pour un inhibiteur du facteur VIII ($\geq 0,6$ unités de Bethesda [BU] par millilitre) à la sélection ou s'ils avaient des antécédents de test de dépistage positif de l'inhibiteur, des signes ou des symptômes cliniques d'une baisse de la réponse au facteur VIII, d'autres troubles de la coagulation connus, des antécédents d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie aux traitements par le facteur VIII. Au total, 149 sujets (93,7 %) ont terminé l'étude.

L'étude comprenait 2 groupes. Dans le groupe A, les sujets ont reçu une prophylaxie une fois par semaine par ALTUVIIIIO (50 UI/kg) par voie intraveineuse pendant 52 semaines. Dans le groupe B, les sujets ont reçu un traitement sur demande par ALTUVIIIIO (50 UI/kg) par voie intraveineuse pendant 26 semaines, suivi d'une prophylaxie par ALTUVIIIIO (50 UI/kg) une fois par semaine par voie intraveineuse pendant 26 semaines.

Le critère d'évaluation principal était la fréquence annualisée moyenne des épisodes hémorragiques dans le groupe A. Le critère d'évaluation secondaire clé était la comparaison entre les patients de la fréquence annualisée des épisodes hémorragiques (ABR) pendant la prophylaxie dans le groupe A, avec l'ABR observée lors de la prophylaxie par le facteur VIII avant l'étude, chez les sujets du groupe A ayant participé à une étude observationnelle prospective.

Tableau 8 – Plan de l'étude XTEND-1 visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ALTUVIIIIO chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (années)	Sexe
XTEND-1 (EFC16293)	Étude de phase 3, ouverte, multicentrique menée chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A sévère précédemment traités. Étude à 2 groupes.	Groupe A : prophylaxie une fois par semaine par injections intraveineuses d'ALTUVIIIIO à 50 UI/kg pendant 52 semaines Groupe B : traitement sur demande par injections intraveineuses d'ALTUVIIIIO à 50 UI/kg pendant 26 semaines, suivies de doses prophylactiques hebdomadaires d'ALTUVIIIIO à 50 UI/kg par injection intraveineuse pendant 26 semaines	159	12 à 72	H : 158 F : 1

Résultats de l'étude

Au total, 133 adultes et adolescents, qui recevaient une prophylaxie par le FVIII avant l'étude, ont été répartis pour recevoir ALTUVIIIIO pour une prophylaxie de routine à une dose de 50 UI/kg IV une fois par semaine pendant 52 semaines (groupe A). Parmi les 133 sujets, 128 sujets ont été exposés à ALTUVIIIIO pendant au moins 26 semaines et sont inclus dans l'ensemble d'évaluation de l'efficacité. 26 sujets supplémentaires, qui recevaient un traitement épisodique (sur demande) par FVIII avant l'étude, ont reçu un traitement épisodique (sur demande) par ALTUVIIIIO à des doses de 50 UI/kg IV pendant 26 semaines, suivi d'une prophylaxie de routine à une dose de 50 UI/kg IV une fois par semaine pendant 26 semaines (groupe B). Dans l'ensemble, 115 sujets ont atteint au moins un nombre total de 50 jours d'exposition (JE) dans le groupe A et 17 sujets ont atteint au moins 25 JE de prophylaxie de routine dans le groupe B. Au total, 149 sujets (93,7 %) ont terminé l'étude.

L'ABR chez les sujets évaluable pour l'efficacité est résumée dans le [Tableau 9](#). La prophylaxie de routine a entraîné une ABR moyenne (IC à 95 %) de 0,7 (0,5 à 1,0), une ABR médiane (T1, T3) de 0 (0 à 1,0) ainsi qu'une fréquence médiane (T1, T3) annualisée d'épisodes hémorragiques articulaires de 0 (0 à 1,0). 82 des 128 (64,1 %) sujets n'ont présenté aucun épisode hémorragique, et 92 des 128 (71,9 %) sujets n'ont présenté aucun épisode hémorragique articulaire pendant la prophylaxie de routine pendant une médiane de 52 semaines dans le groupe A.

Tableau 9 – Résumé du la fréquence annualisée des épisodes hémorragiques (ABR) avec prophylaxie par ALTUVIIIIO, traitement par ALTUVIIIIO sur demande et après le passage à la prophylaxie par ALTUVIIIIO chez les sujets âgés de ≥ 12 ans

Critère d'évaluation ¹	Groupe A Prophylaxie ²	Groupe B Sur demande ³	Groupe B Prophylaxie ³
	N = 128	N = 26	N = 26
Saignements traités			
ABR moyenne (IC à 95 %) ⁴	0,7 (0,5, 1,0)	21,4 (18,8, 24,4)	0,7 (0,3, 1,5)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 1,0)	21,1 (15,1, 27,1)	0 (0, 0)
% de sujets sans saignement, n (%)	82 (64,1)	0	20 (76,9)
Saignements spontanés			
ABR moyenne (IC à 95 %) ⁴	0,3 (0,2, 0,4)	15,8 (12,3, 20,4)	0,4 (0,2, 1,2)
ABR médiane (T1, T3)	0,00 (0,00, 0,00)	16,7 (8,6, 23,8)	0 (0, 0)
% de sujets sans saignement, n (%)	103 (80,5)	1 (3,8)	22 (84,6)
Saignements articulaires			
ABR moyenne (IC à 95 %) ⁴	0,5 (0,4, 0,7)	17,5 (14,9, 20,5)	0,6 (0,3, 1,5)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 1,0)	18,4 (10,8, 23,9)	0 (0, 0)
% de sujets sans saignement, n (%)	92 (71,9)	0	21 (80,8)

ABR = fréquence annualisée des épisodes hémorragiques; IC = intervalle de confiance; T1 = 25e percentile, T3 = 75e percentile.

¹Toutes les analyses des critères d'évaluation des saignements sont basées sur les saignements traités

²Sujets assignés pour recevoir une prophylaxie par ALTUVIIIIO pendant 52 semaines

³Sujets assignés pour recevoir ALTUVIIIIO pendant 26 semaines

⁴Selon un modèle binomial négatif

Une comparaison de l'ABR entre les sujets pendant la prophylaxie au cours de l'étude et avant l'étude a entraîné une réduction de 77% de l'ABR sur la base des saignements traités (IC à 95 % : 58 %, 87 %) pendant la prophylaxie de routine par ALTUVIIIIO par rapport à la prophylaxie par FVIII avant l'étude (voir le [Tableau 10](#)).

Tableau 10 – Comparaison de l’ABR entre les sujets avec la prophylaxie par ALTUVIIIIO par rapport à la prophylaxie par FVIII avant l’étude chez les sujets âgés de ≥ 12 ans

Critère d’évaluation	Prophylaxie pendant l’étude avec ALTUVIIIIO 50 UI/kg toutes les semaines (N = 78)	Norme de soins avant l’étude Prophylaxie du FVIII ² (N = 78)
Période d’observation médiane (semaines) (T1, T3)	50,1 (49,1, 51,2)	50,2 (43,9, 52,1)
Saignements		
ABR moyenne (IC à 95 %) ¹	0,7 (0,4, 1,1)	3,0 (2,0, 4,4)
Rapport des taux (IC à 95 %)	0,23 (0,13, 0,42)	
Sujets sans saignement, n (%)	50 (64,1)	33 (42,3)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 1,0)	1,1 (0, 3,7)

ABR = fréquence annualisée des épisodes hémorragiques sur la base des saignements traités; IC = intervalle de confiance; T1 = 25e percentile, T3 = 75e percentile.

¹Selon un modèle binomial négatif

²Étude observationnelle prospective (OBS16221)

Prophylaxie de routine chez les enfants atteints d’hémophilie A (déficit congénital en FVIII)

Plan et données démographiques de l’étude

L’efficacité et l’innocuité d’ALTUVIIIIO en prophylaxie de routine chez les PTP atteints d’hémophilie âgés de < 12 ans ont été évaluées selon l’estimation de l’ABR moyenne. Au total, 74 sujets atteints d’hémophilie A (38 sujets âgés de < 6 ans et 36 sujets âgés de 6 à < 12 ans) ont été inscrits pour recevoir ALTUVIIIIO pour une prophylaxie de routine à une dose de 50 UI/kg IV une fois par semaine pendant 52 semaines. Les principaux critères d’inclusion et d’exclusion étaient cohérents avec l’étude pivot de phase III chez les adultes et les adolescents (XTEND-1).

Le critère d’évaluation principal était la survenue de l’apparition d’inhibiteurs chez les enfants âgés de < 12 ans. Les critères d’évaluation secondaires clés signalés sont l’ABR pour les saignements traités, y compris une répartition par saignements spontanés et saignements articulaires, ainsi que l’ABR basée sur tous les épisodes hémorragiques ([Tableau 11](#)).

Tableau 11 – Résumé de la fréquence annualisée des épisodes hémorragiques avec prophylaxie par ALTUVIIIO chez les patients âgés de < 12 ans

Critère d'évaluation*	< 6 ans	6 à < 12 ans	Total
	N = 38	N = 35 [†]	N = 73 [‡]
Saignements traités			
ABR moyenne (IC à 95 %)*	0,5 (0,3, 0,8)	0,8 (0,4, 1,4)	0,6 (0,4, 0,9)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 1,0)	0 (0, 1,1)	0 (0, 1,0)
% de sujets sans saignement, n (%)	24 (63,2)	23 (65,7)	47 (64,4)
Saignements spontanés traités			
ABR moyenne (IC à 95 %)*	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0, 0,6)	0,2 (0, 0,3)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
% de sujets sans saignement, n (%)	32 (84,2)	32 (91,4)	64 (87,7)
Saignements articulaires traités			
ABR moyenne (IC à 95 %)*	0,2 (0,1, 0,6)	0,4 (0,2, 0,9)	0,3 (0,2, 0,6)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
% de sujets sans saignement, n (%)	34 (89,5)	27 (77,1)	61 (83,6)
Tous les saignements (traités et non traités)*			
ABR moyenne (IC à 95 %)*	2,8 (1,4, 5,6)	2,3 (1,3, 4,1)	2,6 (1,6, 4,0)
ABR médiane (T1, T3)	0 (0, 2,0)	1,0 (0, 2,9)	0 (0, 2,0)
% de sujets sans saignement, n (%)	21 (55,3)	16 (45,7)	37 (50,7)

ABR = fréquence annualisée des épisodes hémorragiques; IC = intervalle de confiance; T1 = 25e percentile, T3 = 75e percentile.

* Reflète tous les saignements signalés par les patients, y compris ceux où aucun ALTUVIIIO n'a été administré.

[†] Un sujet du groupe d'âge de 6 à < 12 ans qui a reçu un traitement de consolidation intense (2 à 3 injections par semaine pendant 15 semaines) après le traitement de 2 saignements traumatiques de l'articulation de la hanche a été exclu de l'analyse de l'efficacité, car le sujet n'a pas reçu le traitement prophylactique hebdomadaire comme indiqué dans le protocole pendant une période prolongée.

[‡] D'après un modèle binomial négatif.

Prise en charge périopératoire des saignements (prophylaxie chirurgicale)

Interventions chirurgicales majeures

L'hémostase périopératoire a été évaluée dans 14 interventions chirurgicales majeures chez 13 sujets (11 adultes et 2 enfants) dans le cadre de deux études de phase 3. Sur les 14 interventions chirurgicales majeures, 13 interventions chirurgicales ont nécessité une dose préopératoire unique pour maintenir l'hémostase pendant l'intervention chirurgicale; pour 1 intervention chirurgicale majeure pendant la prophylaxie de routine, aucune dose d'attaque préopératoire n'a été administrée le jour de l'intervention ou le jour précédant l'intervention chirurgicale. L'évaluation clinique de la réponse hémostatique pendant une intervention chirurgicale majeure a été évaluée à l'aide d'une échelle à 4 points : excellente, bonne, modérée ou mauvaise/aucune. L'effet hémostatique d'ALTUVIIIO a été évalué comme « excellent » dans 14 interventions chirurgicales sur 14 (100 %).

Interventions chirurgicales mineures

L'hémostase périopératoire a été évaluée dans 32 interventions chirurgicales mineures chez 28 sujets (15 adultes et 13 adolescents et enfants) dans le cadre d'études de phase 3. La réponse hémostatique a été évaluée par le chercheur/chirurgien dans 25 de ces interventions chirurgicales mineures; une excellente réponse a été signalée dans tous les cas (100 %).

14.3 Immunogénicité

Tous les sujets ont été surveillés pour détecter la présence d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le FVIII dans le cadre des études cliniques de phase 3 sur ALTUVIIIIO. Aucun sujet n'a développé d'anticorps neutralisants contre le FVIII, ce qui correspond aux résultats attendus pour les PTP passant à un nouveau traitement.

La détection d'anticorps réactifs au FVIII dépend fortement de nombreux facteurs, y compris la population de patients étudiée (PTP par rapport aux patients non traités précédemment [PUP]), la sensibilité et la spécificité du test, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Par conséquent, il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps contre ALTUVIIIIO avec l'incidence des anticorps contre d'autres produits à base de FVIII. Étant donné que les PUP n'ont pas été inclus dans des études cliniques, il n'est pas encore possible d'estimer l'apparition d'inhibiteurs à ALTUVIIIIO.

Au cours des études de phase 3 sur ALTUVIIIIO (durée médiane du traitement de 96,3 semaines), 4/276 (1,4 %) des patients évaluable ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) temporaires émergeant du traitement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité d'une dose unique

Aucune étude toxicologique à dose unique n'a été réalisée avec ALTUVIIIIO.

Toxicité de doses répétées

Une étude de toxicité IV à doses répétées chez des singes en bonne santé ayant reçu jusqu'à 750 UI/kg/dose d'ALTUVIIIIO tous les 4 jours pendant 4 semaines a montré une augmentation du temps de céphaline activée (TCA). Cela est cohérent avec la formation d'anticorps neutralisants contre le facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN, qui a réagi de façon croisée au FVIII endogène, comme indiqué par le TCA prolongé et la baisse de l'activité du FVIII endogène. L'hémophilie acquise induite par les AAM a entraîné le décès d'un singe au jour 30 en raison d'un saignement excessif après le prélèvement d'échantillons de sang. Les valeurs moyennes du TCA du groupe plus élevées ont persisté chez les femelles recevant 750 UI/kg/dose après la période de récupération. Aucun autre résultat indésirable n'a été directement attribué à l'activité pharmacologique/au mode d'action prévu d'ALTUVIIIIO.

Aucune étude d'immunogénicité non clinique spécifique n'a été menée avec ALTUVIIIIO. Cependant, on a observé des augmentations des AAM liées à la dose contre le facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN chez des rats et des singes recevant des doses tous les 3 ou 4 jours, respectivement, pendant 4 semaines à des doses allant jusqu'à 750 UI/kg/dose. En raison de la formation d'anticorps, qui ont entraîné une exposition limitée chez le rat et le singe au jour 28 ou au jour 29, respectivement, il n'était pas possible de mener des études toxicologiques significatives au-delà de 4 semaines d'administration.

Cancérogénicité

Aucune étude chez l'animal évaluant les effets carcinogènes d'ALTUVIIIIO n'a été menée, car il s'agit d'un facteur protéique substitutif pour l'activité de coagulation.

Génotoxicité

ALTUVIIIIO n'a pas été évalué dans les tests de mutagénicité ou d'aberration chromosomique, car il s'agit d'un facteur protéique de remplacement pour l'activité de coagulation.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

ALTUVIIIIO n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur la reproduction chez l'animal. On ignore si ALTUVIIIIO peut affecter la fertilité ou le développement du sperme chez les patients atteints d'hémophilie A. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été observé dans les études toxicologiques. Sur la base d'un mode d'action bien compris, les produits de remplacement du FVIII ne devraient pas affecter le développement embryo-fœtal. Par conséquent, le risque de développement chez l'humain est considéré comme faible pour ALTUVIIIIO.

Tolérance locale

Aucune étude de tolérance locale n'a été menée avec ALTUVIIIIO. Cependant, ALTUVIIIIO a été localement bien toléré dans des études de toxicité IV à doses répétées de 4 semaines chez le rat et le singe.

Hémocompatibilité

ALTUVIIIIO n'a montré aucun potentiel d'hémolyse et aucune floculation dans une étude in vitro d'hémocompatibilité avec du sang total humain à des concentrations allant jusqu'à 4,1 mcg/mL.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr ALTUVIIIIO

Facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN

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

Pour quoi ALTUVIIIIO est-il utilisé?

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

Comment ALTUVIIIIO agit-il?

- Les personnes atteintes d'hémophilie A ne possèdent pas une quantité suffisante de facteur VIII de coagulation naturel dans leur sang.
- Le facteur VIII est une protéine produite naturellement par l'organisme. Il aide à la coagulation du sang, ce qui permet d'arrêter les saignements.
- Lorsque votre corps ne produit pas suffisamment de facteur VIII de coagulation et que vous vous blessez, votre sang ne coagule pas et vous courez le risque de saigner et d'endommager vos muscles et vos articulations.
- ALTUVIIIIO est un FVIII de coagulation fabriqué en laboratoire à l'aide d'une technologie recombinante, qui peut être administré par injection pour aider à contrôler et à prévenir les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A.
- ALTUVIIIIO est une protéine de fusion du facteur VIII qui fournit des taux élevés de facteur VIII afin d'aider à prévenir et/ou contrôler vos saignements et maintient les taux suffisamment élevés dans la plupart des cas pour ne nécessiter qu'une injection par semaine.

Quels sont les ingrédients dans ALTUVIIIIO?

Ingrédients médicinaux : Facteur VIII antihémophilique (recombinant, dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc-VWF-XTEN

Ingrédients non médicinaux : Chlorhydrate d'arginine, chlorure de calcium dihydraté, histidine, polysorbate 80 et saccharose

ALTUVIIIIO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ALTUVIIIIO se présente sous forme de poudre contenue dans un flacon. Il doit être dissous à l'aide du solvant (eau stérile) fourni dans la seringue préremplie avant utilisation. ALTUVIIIIO est disponible nominalement en 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 et 4 000 UI/flacon.

Ne prenez pas ALTUVIIIIO si :

- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients énumérés ci-dessus (ingrédients non médicinaux).
- La date de péremption (imprimée sur le flacon) est dépassée. Si vous prenez ce médicament après la date de péremption, il est probable qu'il n'agisse pas correctement.

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

Réactions allergiques

Des réactions allergiques, y compris des événements graves, sont possibles. Cessez de prendre ALTUVIIIIO si des symptômes d'allergie apparaissent et contactez votre médecin et/ou demandez immédiatement de l'aide.

Analyses de sang

Votre médecin vous surveillera pour s'assurer de l'efficacité d'ALTUVIIIIO. Si vos taux sanguins de FVIII diminuent ou si le saignement n'est pas contrôlé après avoir reçu ALTUVIIIIO, cela peut indiquer la présence d'un inhibiteur (anticorps neutralisants) et vous pourriez avoir besoin d'un nouveau traitement.

Autres médicaments et produits

Informez votre médecin, pharmacien ou le personnel infirmier si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser d'autres médicaments.

Grossesse et/ou allaitement

- Consultez votre médecin avant d'utiliser ALTUVIIIIO si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un enfant.
- On ne dispose d'aucune expérience concernant l'utilisation d'ALTUVIIIIO chez les femmes enceintes.
- On ignore si ALTUVIIIIO peut être excrété dans le lait maternel. Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez de le faire.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Comment prendre ALTUVIIIIO :

Une surveillance médicale est recommandée lors de la première administration d'ALTUVIIIIO, afin que des soins médicaux adéquats puissent être fournis en cas de réactions allergiques sévères. Vous ou votre aidant ne devez prendre ou administrer ALTUVIIIIO qu'après avoir reçu une formation appropriée et uniquement lorsque vous vous sentez à l'aise de le faire.

Dose habituelle :

Votre médecin vous indiquera, à vous ou à votre aidant, la quantité d'ALTUVIIIIO à prendre ou à administrer ainsi que la fréquence (généralement une fois par semaine). Vous ou votre aidant devez toujours suivre les instructions spécifiques données par votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Prévenez immédiatement votre médecin.

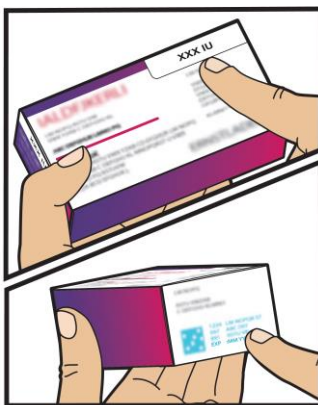
Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ALTUVIIIIO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose oubliée :

Consultez votre médecin si vous oubliez une dose.

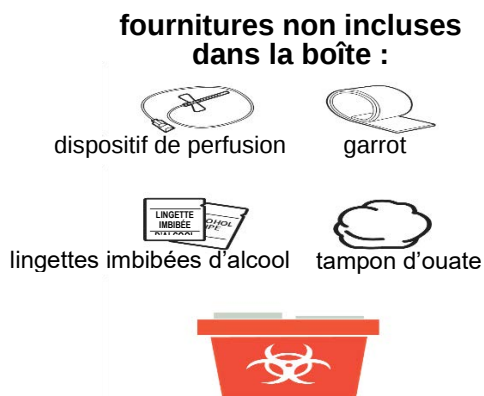
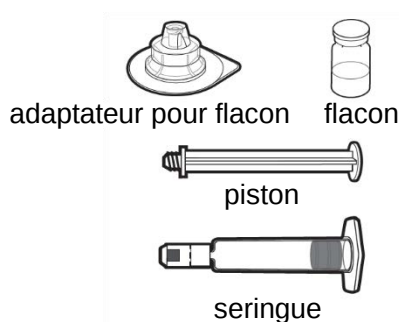
Préparation de la dose pour l'administration :

Ces étapes sont des lignes directrices générales pour l'utilisation d'ALTUVIIIIO. Si vous n'êtes pas certain de ces étapes, veuillez appeler votre professionnel de la santé avant de prendre ou d'administrer ce médicament.

RECONSTITUTION**Étape 1 :**

Consultez la trousse du produit :

- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose avec le capuchon de la bonne couleur.
- Vérifiez la date de péremption.
- N'utilisez pas le produit au-delà de la date de péremption.

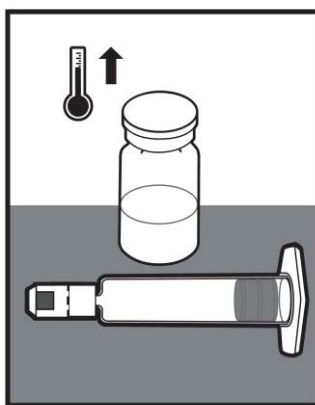


Trouvez une surface de travail propre et plane. Retirez les composants de la boîte : l'adaptateur pour flacon fourni dans son emballage, le flacon contenant le médicament en poudre, la tige du piston et la seringue de solvant préremplie.

Assurez-vous également que vous disposez des fournitures suivantes (non incluses dans la boîte) : dispositif de perfusion (aiguille munie d'une ligne plastique), garrot (grande bande élastique), 2 lingettes imbibées d'alcool, 1 tampon d'ouate ou de gaze, 1 pansement adhésif, 1 ruban adhésif, 1 seringue à embout Luer Lock plus grande (si nécessaire, voir Étape 13) et un contenant non perforable (voir Étape 23).

N'utilisez pas le produit (flacon et/ou seringue) si celui-ci est tombé sur une surface dure ou s'il a été endommagé

Étape 2 :

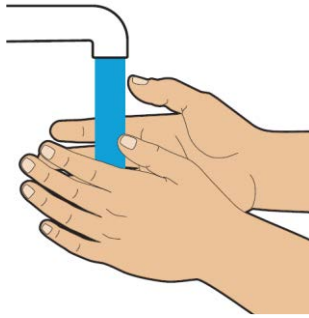


Laissez le flacon d'ALTUVIIIIO et la seringue contenant le solvant prendre la température ambiante. **Ne chauffez pas** le flacon ou la seringue contenant le solvant dans de l'eau chaude ou par d'autres moyens.

N'exposez pas le produit directement aux rayons du soleil.

Ne remettez pas le produit au réfrigérateur.

Étape 3 :



Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

Étape 4 :



Retirez le capuchon en plastique du flacon d'ALTUVIIIIO. Essayez le bouchon en caoutchouc du flacon à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool et laissez-le sécher. Après le nettoyage, **ne touchez pas** le bouchon en caoutchouc avec la main et ne le laissez pas entrer en contact avec une surface quelconque.

Étape 5 :



Retirez complètement le support de l'emballage de l'adaptateur pour flacon en décollant le couvercle. **Ne retirez pas** l'adaptateur pour flacon de son emballage et ne touchez pas l'intérieur de l'adaptateur pour flacon.

Étape 6 :

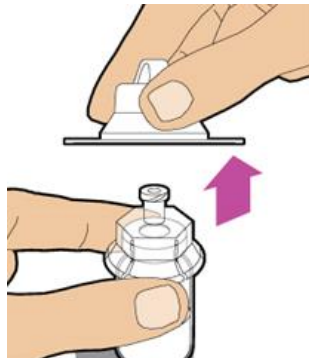


Conservez le flacon sur une surface plane. Tenez le flacon d'une main et à l'aide de l'autre main, placez l'adaptateur pour flacon dans son emballage sur le flacon.

Remarque : Le perforateur doit être placé directement au-dessus de la partie centrale du bouchon en caoutchouc.

Enfoncez l'adaptateur pour flacon directement vers le bas jusqu'à ce que le perforateur de l'adaptateur perce le centre du bouchon du flacon et soit complètement inséré.

Étape 7 :



Retirez le couvercle de l'emballage de l'adaptateur pour flacon et jetez-le couvercle. Conservez le flacon sur une surface plane jusqu'à l'étape 11.

Étape 8 :



Remarque : N'utilisez que la seringue contenant le solvant fournie pour dissoudre le médicament.

Maintenez la tige du piston au niveau du disque circulaire (main du haut sur l'image). Enfoncez l'extrémité de la tige du piston dans l'extrémité de la seringue. Faites tourner la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre (de gauche à droite) jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

Étape 9 :

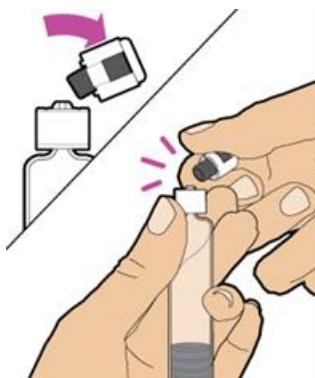


D'une main, tenez la seringue remplie de solvant juste en dessous du capuchon, de sorte que le capuchon pointe vers le haut.

Remarque : Assurez-vous de tenir la seringue par la partie striée située directement sous le capuchon.

Ne l'utilisez pas si le capuchon a été retiré ou s'il n'est pas correctement fixé.

Étape 10 :

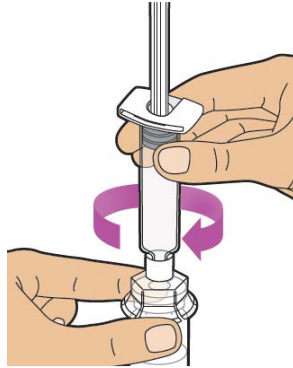


Avec l'autre main, saisissez le capuchon et pliez-le de sorte à former un angle de quatre-vingt-dix degrés (90°) jusqu'à ce qu'il se détache.

Remarque : Une fois le capuchon retiré, vous verrez l'extrémité en verre de la seringue.

Ne touchez pas l'extrémité en verre de la seringue ni l'intérieur du capuchon.

Étape 11 :



Remarque : Assurez-vous que le flacon est posé sur une surface plane.

Retournez la seringue et insérez l'extrémité de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur du flacon. Tournez la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre (de gauche à droite) jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée à l'adaptateur.

Étape 12 :



Enfoncez lentement la tige du piston pour introduire tout le solvant de la seringue dans le flacon.

Remarque : La tige du piston peut remonter légèrement par la suite. Cela est normal.

Étape 13 :



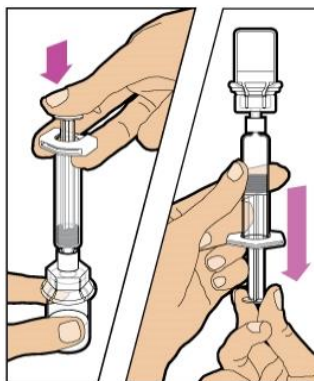
La seringue toujours fixée à l'adaptateur, agitez doucement le flacon jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous. Vérifiez la solution à travers le flacon afin de vous assurer que la poudre est complètement dissoute.

Remarque : La solution doit avoir un aspect clair et être incolore. Votre médecin vous montrera à quoi le médicament devrait ressembler.

N'agitez pas. N'utilisez pas ALTUVIIIO en solution s'il contient des particules visibles ou s'il est trouble. Vérifiez la solution à travers le flacon afin de vous assurer que la poudre est complètement dissoute.

MÉLANGE : ce processus consiste à combiner deux ou plusieurs flacons contenant le médicament déjà dans le solvant dans une seringue plus grande (non incluse dans la boîte et non illustrée). Si la dose nécessite plus d'un flacon, combinez chaque flacon comme décrit ci-dessus (voir étapes 4 à 13) à l'aide de la seringue fournie. **Gardez** la seringue fixée jusqu'à être prêt à fixer la plus grande seringue à embout Luer sur l'autre flacon. Utilisez une seringue en plastique à embout Luer plus grande pour combiner le contenu des flacons reconstitués dans la seringue, comme décrit aux étapes 14 et 15. Répétez cette procédure de mélange avec chaque flacon que vous utiliserez. Une fois que vous avez regroupé la dose nécessaire, passez à l'étape 16 (administration) en utilisant la plus grande seringue. Votre professionnel de la santé vous montrera, à vous ou à votre aidant, comment mélanger deux flacons ou plus dans une seringue plus grande.

Étape 14 :



Remarque : Veillez à ne pas retirer complètement la tige du piston de la seringue.

Assurez-vous que la tige du piston est complètement enfoncée et que la seringue est fermement fixée à l'adaptateur du flacon. Retourner le flacon. Tirez lentement sur la tige du piston pour aspirer toute la solution du flacon dans la seringue.

Étape 15 :



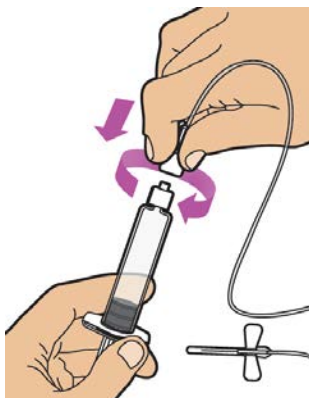
Dévissez doucement la seringue de l'adaptateur du flacon en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. Jetez le flacon avec l'adaptateur toujours fixé. Si vous n'êtes pas prêt à faire l'injection, remettez soigneusement le capuchon sur l'extrémité de la seringue. **Ne touchez pas** l'extrémité de la seringue ni l'intérieur du capuchon.

Remarque : ALTUVIIIIO doit être administré dans les 3 heures suivant sa mise en solution

ADMINISTRATION

ALTUVIIIIO est administré par perfusion intraveineuse après avoir mélangé la poudre médicamenteuse dans le solvant. Il s'agit d'instructions générales. Votre professionnel de la santé doit donc vous apprendre, à vous et à votre aidant, comment administrer ALTUVIIIIO. Une fois que vous ou votre aidant avez appris à administrer ALTUVIIIIO, vous pouvez suivre ces instructions. N'administrez pas si le produit en solution contient des particules, s'il est décoloré ou s'il est trouble.

Étape 16 :

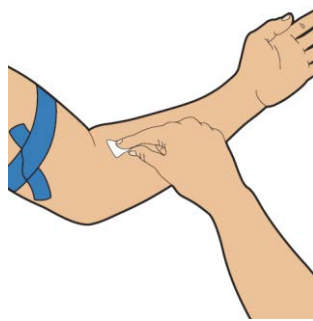


Avec les mains propres dans un endroit propre, fixez la seringue à l'extrémité du connecteur de la tubulure à perfusion en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (de gauche à droite) jusqu'à

ce qu'elle soit bien fixée. **Ne mélangez pas** ALTUVIIIIO dans la même tubulure ou le même contenant avec d'autres médicaments.

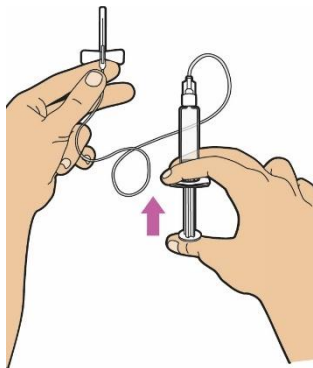
Remarque : Demandez à votre professionnel de la santé quel dispositif de perfusion peut être utilisé pour ce produit.

Étape 17 :



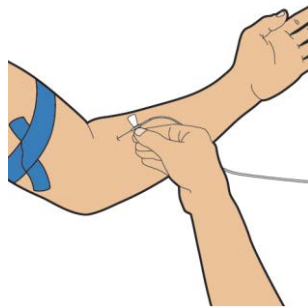
Faites un garrot (grande bande élastique) sur la partie supérieure du bras comme vous y avez été formé. Ensuite, à l'aide d'une nouvelle lingette imbibée d'alcool, nettoyez la zone de la peau où vous allez insérer l'aiguille et attendez qu'elle sèche.

Étape 18 :



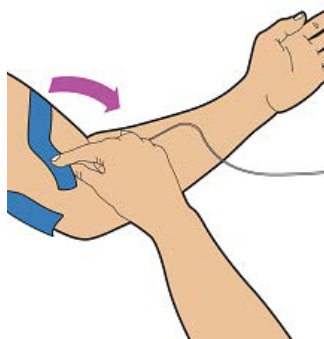
Remplissez la seringue et la tubulure en appuyant délicatement sur la tige du piston jusqu'à ce que l'air soit totalement évacué de la seringue et qu'ALTUVIIIIO remplisse l'aiguille. **Ne poussez pas** ALTUVIIIIO à travers l'aiguille.

Étape 19 :



Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille du dispositif de perfusion et jetez-le. **Ne touchez pas** l'aiguille (tenez-la par les bras en plastique) et ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille après utilisation. Insérez l'aiguille de la tubulure du dispositif de perfusion dans la veine comme indiqué par votre professionnel de la santé. Assurez-vous que le ruban adhésif est prêt à fixer les ailettes en plastique de l'aiguille.

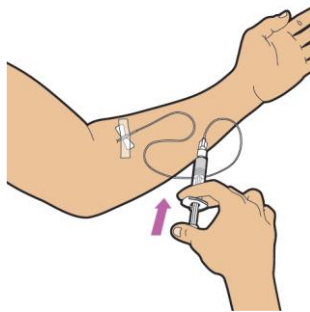
Étape 20 :



Enlevez le garrot. Utilisez un ruban adhésif pour fixer les ailettes en plastique de l'aiguille où vous avez fait l'injection, si nécessaire (comme illustré à l'étape 21 ci-dessous).

Remarque : Assurez-vous toujours d'avoir correctement inséré l'aiguille dans la veine lorsque vous faites une injection intraveineuse.

Étape 21 :



Appuyez lentement sur la tige du piston de la seringue jusqu'au bout pour administrer ALTUVIIIIO dans la veine. Votre professionnel de la santé vous indiquera, à vous ou à votre aidant à quelle vitesse administrer ALTUVIIIIO en fonction de votre niveau de confort. La durée nécessaire pour administrer ALTUVIIIIO dépendra de la force avec laquelle vous ou votre aidant appuyez sur le piston; cela peut nécessiter de l'entraînement sous surveillance.

Remarque : Une petite quantité de produit pharmaceutique restera dans le dispositif après la perfusion. Cela est normal.

Étape 22 :



Après avoir administré ALTUVIIIIO, retirez le ruban adhésif et l'aiguille de la veine. Utilisez un tampon d'ouate ou de la gaze pour exercer une pression sur le site d'injection pendant plusieurs minutes afin d'arrêter un éventuel saignement.

Remarque : Vous pouvez appliquer un pansement adhésif si nécessaire.

Étape 23 :



Placez le dispositif de perfusion, la seringue et son capuchon, le flacon et les autres fournitures médicales utilisées dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage. **Ne jetez pas** ALTUVIIIIO dans vos ordures ménagères.

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

Vous pouvez avoir une réaction allergique à ALTUVIIIIO. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé ou le service des urgences si vous présentez l'un des symptômes suivants : difficulté à respirer, douleurs thoraciques, enflure du visage, éruption cutanée ou urticaire. Votre corps peut également fabriquer des anticorps contre ALTUVIIIIO appelés « inhibiteurs ». Cela peut empêcher ALTUVIIIIO d'agir correctement. Votre professionnel de la santé peut vous faire passer des analyses de sang pour vérifier la présence d'inhibiteurs.

Les effets secondaires les plus fréquents d'ALTUVIIIIO sont les céphalées, les douleurs articulaires et les douleurs dorsales. Ce ne sont pas les seuls effets secondaires possibles d'ALTUVIIIIO. Informez votre professionnel de la santé de tout effet secondaire qui vous gêne ou qui persiste.

Si vous présentez l'un de ces effets secondaires, consultez immédiatement un médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Les effets secondaires suivants pourraient signifier que vous avez une réaction allergique.			
Difficulté à respirer			✓
Serrement de la poitrine			✓
Enflure du visage, éruption cutanée ou urticaire			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

N'utilisez pas le produit ou le solvant au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte. Les flacons non ouverts doivent être conservés au réfrigérateur, à une température contrôlée (2°C à 8°C). Le produit sous forme de poudre peut être conservé à une température ambiante allant jusqu'à 30°C pendant une période unique de 6 mois. La date à laquelle le produit est retiré du réfrigérateur doit être notée sur la boîte.

N'utilisez pas le produit au-delà de la date de péremption imprimée sur la boîte et le flacon ou six mois après avoir retiré la boîte du réfrigérateur, selon la première éventualité.

Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

Le produit dissous peut être conservé à température ambiante allant jusqu'à 30°C pendant 3 heures. Protéger le produit de la lumière directe du soleil. Après avoir ajouté le solvant, si le produit n'est pas utilisé dans les 3 heures, il doit être jeté.

Chaque produit dissous doit avoir un aspect clair et incolore.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est trouble ou qu'il contient des particules visibles.

Pour en savoir davantage au sujet d'ALTUVIIIIO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.com/fr/canada, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

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

Dernière révision : 26 mars 2025
