

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

ADYNOVATE^{MD}

Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

Poudre lyophilisée pour solution injectable
250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/fiole, perfusion intraveineuse

Facteur VIII de coagulation sanguine antihémorragique



Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
17 novembre 2016

Date de révision :
19 septembre 2023

Numéro de contrôle : 275133

ADYNOVATE^{MD} est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.

TAKEDA et le logo  sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	15
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	15
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3 Interactions médicament-comportement	16
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	16

9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
14	ÉTUDES CLINIQUES	22
14.1	Études cliniques par indication	22
14.3	Immunogénicité.....	30
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ADYNOVATE, facteur antihémophilique (recombinant) pégylé, est un facteur antihémophilique recombinant (ADVATE) pégylé et est indiqué chez les patients atteints d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII) pour :

- la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire.

Les données portant sur l'innocuité et l'efficacité du produit chez les patients n'ayant pas été traités auparavant ne sont pas disponibles pour le moment.

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

Le traitement doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation d'agents de la coagulation et la prise en charge des troubles hémorragiques.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 12 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ADYNOVATE ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur ADYNOVATE n'incluaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

ADYNOVATE est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'anaphylaxie à ADYNOVATE, à la molécule mère (ADVATE), aux protéines de souris ou de hamster, ou aux autres excipients d'ADYNOVATE (tris, chlorure de calcium, mannitol, chlorure de sodium, tréhalose, glutathion, histidine et/ou polysorbate 80).

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution seulement.

- La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, de l'origine et de l'ampleur de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient. Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante dans les cas d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital.
- La puissance du facteur VIII en unités internationales est indiquée sur chaque fiole d'ADYNOVATE.
- Cette puissance est déterminée par un dosage chromométrique en un temps. D'après une étude sur le terrain, les taux plasmatiques du facteur VIII peuvent être surveillés au moyen d'un dosage de l'activité d'un substrat chromogène ou d'un dosage chromométrique en un temps.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

On s'attend à ce que 1 UI d'ADYNOVATE par kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de facteur VIII de 2 % (UI/dL).

L'augmentation maximale prévue in vivo du taux de facteur VIII exprimé en UI par dL (ou en % de la normale) est estimée à l'aide de la formule suivante :

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

La dose nécessaire pour obtenir l'augmentation maximale souhaitée in vivo du taux de facteur VIII peut être calculée à l'aide de la formule suivante :

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

La pharmacocinétique (p. ex., demi-vie et récupération in vivo) et la réponse clinique peuvent varier selon chaque patient. La dose et la fréquence d'administration d'ADYNOVATE doivent dépendre de la réponse clinique de chaque patient.

Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques

Le tableau 1 présente un guide pour établir le schéma posologique d'ADYNOVATE afin de maîtriser et de prévenir les épisodes hémorragiques. Il convient de maintenir le taux d'activité plasmatique du facteur VIII aux taux plasmatiques décrits (en UI par dL ou % de la normale) ou au-dessus de ces taux.

Tableau 1 : Posologie pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques

Type de saignement	Taux de facteur VIII (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg)	Fréquence posologique
Mineur Début d'hémarthrose, hémorragie musculaire légère ou épisode hémorragique buccal léger	20 à 40	10 à 20	Répéter toutes les 12 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique.
Modéré Saignement modéré dans les muscles, saignement dans la cavité buccale, certaines hémarthroses et traumatisme connu	30 à 60	15 à 30	Répéter toutes les 12 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique.
Majeur Saignement gastro-intestinal important, saignement intracrânien, intra-abdominal ou intrathoracique, saignement du système nerveux central, saignement dans les espaces rétropharyngés ou rétropéritonéaux ou dans l'enveloppe du muscle psoas-iliaque, fractures, traumatisme crânien	60 à 100	30 à 50	Répéter toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique.

Prise en charge périopératoire

Le tableau 2 présente un guide pour établir le schéma posologique d'ADYNOVATE durant une intervention chirurgicale (prise en charge périopératoire). Il faut envisager de maintenir l'activité du facteur VIII dans la plage des valeurs cibles ou au-dessus.

Tableau 2 : Posologie pour la prise en charge périopératoire

Type de chirurgie	Taux de facteur VIII requis (% de la normale ou UI/dL)	Dose (UI/kg)	Fréquence d'administration	Durée du traitement
Chirurgie mineure, y compris l'extraction dentaire	60 à 100	30 à 50	Dose unique dans l'heure précédant la chirurgie.	Dose unique ou subséquente, au besoin, pour maîtriser l'hémorragie*
			Répéter après 8 à 24 heures de manière à maintenir des taux résiduels de facteur VIII entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures suivant l'intervention, ou plus longtemps.	
Chirurgie majeure intracrânienne, intra-abdominale ou intrathoracique, arthroplastie	80 à 120 (périodes pré- et postopératoire)	40 à 60	Dose unique dans l'heure précédant l'opération	Jusqu'à la cicatrisation adéquate de la plaie.
			<u>Jours 1 à 3 (72 premières heures) :</u> Répéter les doses toutes les 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII \geq 80 %.	
			<u>Jours 4 à 7 :</u> Répéter les doses toutes les 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII \geq 50 %.	
			<u>Après le jour 7 :</u> Répéter les doses toutes les 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII \geq 30 %.	

* En cas de chirurgie dentaire, un traitement adjuvant peut être envisagé.

Prophylaxie

ADYNOVATE s'administre moins souvent que le facteur antihémophilique recombinant (ADVATE).

La dose recommandée est :

- de 40 à 50 UI par kg d'ADYNOVATE, 2 fois par semaine chez les adolescents et les adultes (12 ans ou plus).
- de 40 à 60 UI par kg d'ADYNOVATE, 2 fois par semaine chez les enfants (moins de 12 ans).

Personnalisation des doses

On peut administrer jusqu'à 80 UI par kg pour maintenir des taux résiduels cibles de facteur VIII supérieurs ou égaux à 1 %. Ajuster la dose et/ou la fréquence d'administration selon la réponse clinique du patient.

4.3 Reconstitution

Tableau 3 : Reconstitution

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
2 mL (250 UI)	2 mL	2 mL	125 UI
2 mL (500 UI)	2 mL	2 mL	250 UI
2 mL (750 UI)	2 mL	2 mL	375 UI
2 mL (1 000 UI)	2 mL	2 mL	500 UI
2 mL (1 500 UI)	2 mL	2 mL	750 UI
5 mL (250 UI)	5 mL	5 mL	50 UI
5 mL (500 UI)	5 mL	5 mL	100 UI
5 mL (750 UI)	5 mL	5 mL	150 UI
5 mL (1 000 UI)	5 mL	5 mL	200 UI
5 mL (1 500 UI)	5 mL	5 mL	300 UI
5 mL (2 000 UI)	5 mL	5 mL	400 UI
5 mL (3 000 UI)	5 mL	5 mL	600 UI

Préparation et reconstitution

1. Utiliser une technique aseptique (propre et exempte de germes) et effectuer la procédure de reconstitution sur une surface de travail plane.
2. Laisser les fioles d'ADYNOVATE et de diluant atteindre la température ambiante avant de les utiliser.
3. Retirer les capuchons en plastique des fioles d'ADYNOVATE et de diluant.
4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec un tampon d'alcool et laisser sécher.

5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
6. Retourner l'emballage contenant le dispositif. Insérer complètement la pointe en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale (figure B).
7. Saisir le rebord de l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et tirer pour enlever l'emballage (figure C). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Ne pas toucher le perforateur de plastique violet exposé.
8. Retourner le dispositif de façon à ce que la fiole de diluant soit au-dessus du dispositif. Insérer rapidement le perforateur de plastique violet complètement au centre du bouchon de la fiole de concentré d'ADYNOVATE, en exerçant une pression verticale (figure D). Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole d'ADYNOVATE.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète du concentré d'ADYNOVATE. Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.

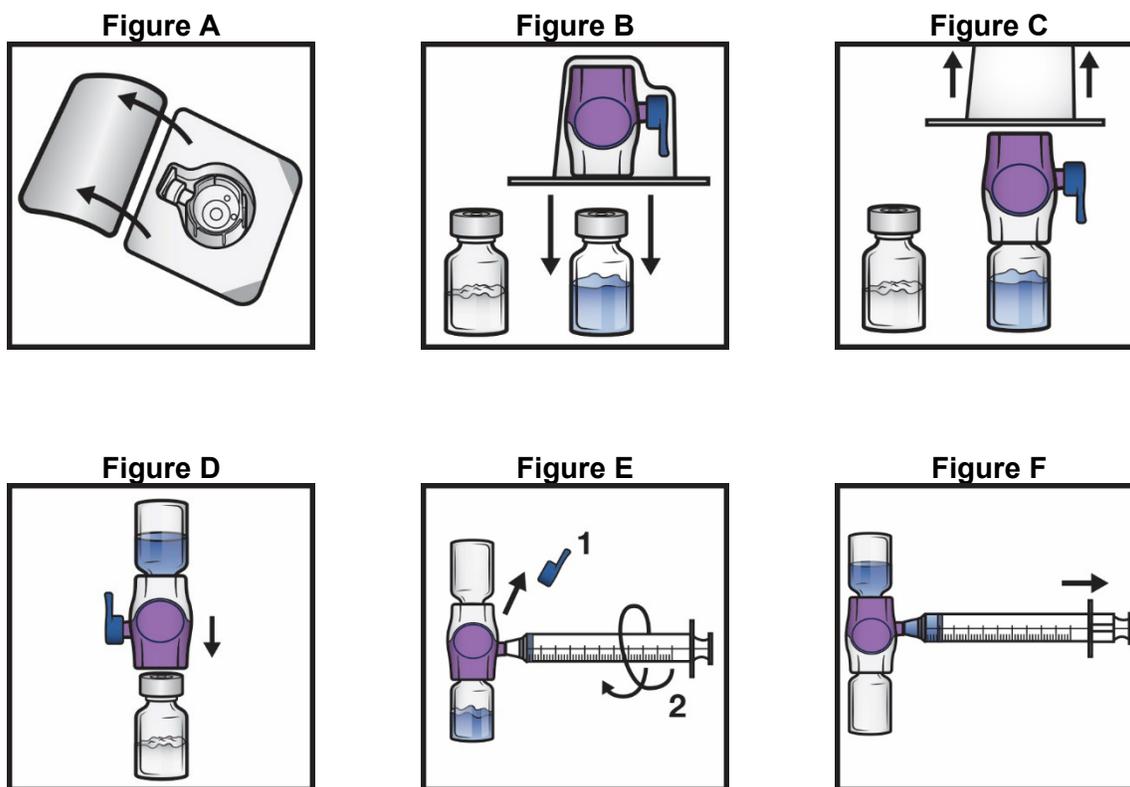
4.4 Administration

Administration

- Par un examen visuel, vérifier que la solution reconstituée d'ADYNOVATE est exempte de particules et n'a pas changé de couleur avant l'administration.
 - La solution d'ADYNOVATE doit être limpide et incolore.
 - Ne pas administrer ce produit s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur.
- Administrer ADYNOVATE dès que possible, au maximum dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Étapes de l'administration :

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow (figure E). Il est recommandé d'utiliser une seringue munie d'un embout Luer Lock.
Ne pas injecter d'air.
2. Retourner le dispositif (la fiole d'ADYNOVATE se trouve maintenant au-dessus du dispositif). Aspirer le concentré de facteur dans la seringue en tirant lentement sur le piston (figure F).
3. Enlever la seringue du dispositif; fixer une aiguille appropriée sur la seringue et injecter le médicament par voie intraveineuse, conformément aux directives énoncées à la section Administration par perfusion en bolus. Si un patient a besoin de plus d'une fiole d'ADYNOVATE, le contenu de plusieurs fioles peut être aspiré dans la même seringue.
Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow est nécessaire pour reconstituer chaque fiole d'ADYNOVATE et de diluant.
4. Administrer ADYNOVATE sur une période inférieure ou égale à 5 minutes (vitesse maximale de perfusion de 10 mL/min).



4.5 Dose oubliée

Il faut informer les patients de s'administrer la dose habituelle d'ADYNOVATE dès qu'ils se rendent compte de l'oubli et d'effectuer les perfusions subséquentes à intervalles réguliers, conformément aux directives posologiques.

5 SURDOSAGE

Les effets de doses d'ADYNOVATE supérieures aux doses recommandées n'ont pas été établis.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre de traitement de l'hémophilie ou le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit. Chaque fois qu'ADYNOVATE est administré, on recommande fortement aux professionnels de la santé de noter le nom du patient, l'heure et la date d'administration du produit, ainsi que la dose administrée.

Tableau 4 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection intraveineuse 250, 500, 750, 1 000 et 1 500 UI/fiole offerte avec 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) aux fins de reconstitution 2 000 et 3 000 UI/fiole offerte avec 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) aux fins de reconstitution	Chlorure de calcium x 2 H ₂ O Glutathion Histidine Mannitol Polysorbate 80 Chlorure de sodium Dihydrate de tréhalose Tris (hydroxyméthyl) aminométhane

ADYNOVATE est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, stérile, apyrogène, exempte d'agents de conservation, destinée à l'injection par voie intraveineuse et présentée dans une fiole à usage unique. ADYNOVATE est reconstitué par l'ajout de 2 mL ou de 5 mL d'eau stérile pour injection.

ADYNOVATE est présenté dans des fioles à usage unique contenant une concentration nominale de 250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 unités internationales (UI). La puissance réelle du facteur VIII figure sur l'étiquette de chaque fiole d'ADYNOVATE.

Chaque boîte d'ADYNOVATE contient :

- Une fiole à usage unique d'ADYNOVATE en poudre lyophilisée;
- Eau stérile pour injection;
 - 250, 500, 750, 1 000 et 1 500 UI : Une fiole de 2 mL ou de 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) comme diluant pour la reconstitution avant l'injection intraveineuse;
 - 2 000 ou 3 000 UI : Une fiole de 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) comme diluant pour la reconstitution avant l'injection intraveineuse;
- Un dispositif de reconstitution BAXJECT II Hi-Flow.

Une boîte distincte peut être fournie, contenant certains ou l'ensemble des éléments suivants :

- 1 dispositif de perfusion;
- 1 seringue stérile de 10 mL;
- 2 tampons d'alcool stériles;
- 2 pansements.

Une fois reconstitué avec le diluant fourni (eau stérile pour injection), ADYNOVATE contient les ingrédients suivants : chlorure de sodium, histidine, chlorure de calcium x 2 H₂O, tris (hydroxyméthyl) aminométhane, glutathion, dihydrate de tréhalose, mannitol et polysorbate 80.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme avec tous les produits à base de facteur VIII, la réponse clinique à ADYNOVATE peut varier. Si le saignement ne cesse pas après l'administration de la dose recommandée, il faut mesurer le taux plasmatique du facteur VIII et administrer une dose adéquate d'ADYNOVATE en vue d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.

Si le taux plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'une dose adéquate, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'inhibiteurs du facteur VIII (anticorps neutralisants) et d'effectuer les évaluations appropriées. Voir la section Anticorps neutralisants ci-dessous.

Systeme immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir après l'administration d'ADYNOVATE. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées avec ADYNOVATE. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, sont des complications rares du traitement par le facteur antihémophilique recombinant, y compris ADYNOVATE et sa molécule mère, ADVATE. En cas de réactions d'hypersensibilité, interrompre immédiatement l'administration et instaurer un traitement approprié.

Anticorps neutralisants

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) peut survenir après l'administration de produits à base de facteur VIII. La présence d'inhibiteurs du facteur VIII doit être surveillée régulièrement en soumettant les patients aux observations cliniques et aux épreuves de laboratoire appropriées. Il convient d'effectuer un dosage de la concentration d'inhibiteurs du facteur VIII si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu, ou si le saignement n'est pas maîtrisé avec la dose prévue. La formation d'inhibiteurs a été signalée pendant le traitement par ADYNOVATE.

Surveillance et tests de laboratoire

Il convient de surveiller l'activité plasmatique du facteur VIII en effectuant un test validé (p. ex., le dosage chromométrique en un temps ou le dosage de l'activité d'un substrat chromogène) pour vérifier que les taux adéquats du facteur VIII ont été atteints et qu'ils sont maintenus (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il convient de surveiller la production d'inhibiteurs du facteur VIII. Effectuer le dosage des inhibiteurs de Bethesda si les taux plasmatiques d'activité du facteur VIII prévus ne sont pas atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé avec la dose prévue d'ADYNOVATE; utiliser les unités Bethesda (UB) pour rapporter les taux d'inhibiteurs.

Exposition au PEG

Les taux d'exposition au polyéthylène glycol (PEG) résultant d'un traitement par ADYNOVATE sont très faibles. En outre, d'après les données expérimentales disponibles, les preuves confirmant une accumulation possible du PEG (20 kDA) utilisé dans la pégylation d'ADYNOVATE sont insuffisantes. Le potentiel d'accumulation du PEG lié à l'administration d'ADYNOVATE est donc considéré comme faible.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ADYNOVATE ne devrait être utilisé durant la grossesse que dans les cas où les bienfaits justifient les risques potentiels. Aucune étude de reproduction animale n'a été effectuée avec ADYNOVATE. On ne possède aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII durant la grossesse. On ne sait pas non plus si ADYNOVATE entraîne des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ni s'il peut nuire à la fécondité.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne possède aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII durant l'allaitement. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments le sont, l'administration d'ADYNOVATE à des femmes qui allaitent doit se faire avec prudence.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ADYNOVATE en prophylaxie systématique et dans le traitement d'épisodes hémorragiques ont été évaluées chez 66 enfants âgés de moins de 12 ans ayant déjà été traités. Aucun épisode hémorragique grave n'a été observé au cours de l'étude.

On ne dispose d'aucune donnée concernant la prise en charge périopératoire chez les enfants de moins de 12 ans.

Les études de pharmacocinétique menées chez des enfants (< 12 ans) ont permis de démontrer une clairance plus élevée, une demi-vie plus courte et un taux de récupération du facteur VIII plus bas que chez les adultes.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques menées sur ADYNOVATE n'incluaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants du médicament (fréquence ≥ 1 %) signalés lors des essais cliniques étaient les céphalées, la diarrhée, les étourdissements, les nausées et les éruptions cutanées. Il convient de surveiller la formation d'inhibiteurs du FVIII (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et la section 14.3 Immunogénicité).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

L'innocuité d'ADYNOVATE a été évaluée dans le cadre de 6 essais cliniques ouverts, prospectifs et multicentriques et de 1 essai en cours menés auprès de 365 patients préalablement traités ou non préalablement traités pour une hémophilie A grave (facteur VIII à moins de 1 % de la normale), qui ont reçu au moins une dose d'ADYNOVATE. Le tableau 5 montre les effets indésirables signalés durant les essais cliniques.

Tableau 5 : Effets indésirables signalés avec l'emploi d'ADYNOVATE

Classification par système organique MedDRA	Terme privilégié du MedDRA (version 19.0)	Nombre de sujets n (%) (N = 365)	Catégorie de fréquence
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	25 (6,849 %)	Fréquent
	Nausées	8 (2,192 %)	Fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalées	41 (11,233 %)	Très fréquent
	Étourdissements	7 (1,92 %)	Fréquent
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	10 (2,74 %)	Fréquent
	Urticaire	7 (1,92 %)	Fréquent

Légende : La fréquence des effets indésirables signalés a été établie selon l'échelle de catégories suivante : effet très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Les fréquences présentées ont été calculées à partir de l'ensemble des effets indésirables, qu'ils soient liés ou non au médicament.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité d'ADYNOVATE en prophylaxie systématique et dans le traitement d'épisodes hémorragiques a été comparable chez les enfants, les adolescents et les adultes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles sanguins et lymphatiques : inhibition du facteur VIII

Troubles oculaires : hyperhémie oculaire

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Investigations : augmentation du nombre d'éosinophiles

Lésions, intoxications et complications d'interventions : réaction liée à la perfusion

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée prurigineuse

Affections vasculaires : bouffée congestive

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité d'ADYNOVATE en prophylaxie systématique et dans le traitement d'épisodes hémorragiques a été comparable chez les enfants, les adolescents et les adultes.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Aucune tendance évidente au fil du temps n'a été observée pour ce qui est des paramètres biochimiques cliniques, des paramètres hématologiques ou des paramètres lipidiques. Chez la

majorité des sujets (50 % ou plus), les paramètres biochimiques cliniques, hématologiques et lipidiques étaient normaux au début de l'étude et lors des visites subséquentes.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament : inhibition du facteur VIII, réaction anaphylactique, et autres signes et symptômes d'hypersensibilité.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été rapportée avec ADYNOVATE. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ADYNOVATE, une forme pégylée de facteur antihémophilique recombinant (ADVATE), remplace temporairement le facteur VIII de coagulation manquant requis pour une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale. ADYNOVATE possède une demi-vie terminale prolongée grâce à la pégylation de la molécule mère, ADVATE, qui réduit la liaison au récepteur physiologique de clairance du facteur VIII (LRP-1).

10.2 Pharmacodynamie

L'hémophilie A est un trouble caractérisé par un déficit en facteur VIII, un facteur fonctionnel de la coagulation, qui prolonge le temps de coagulation plasmatique mesuré par le temps de céphaline activée (TCA). Le traitement par ADYNOVATE permet de normaliser le TCA pendant la période posologique efficace.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique chez les adultes et les adolescents

La pharmacocinétique d'ADYNOVATE comparativement à ADVATE a été évaluée lors d'une étude ouverte, prospective et multicentrique menée chez 26 sujets avant le début d'un traitement prophylactique par ADYNOVATE et chez 22 sujets après 6 mois de traitement par ADYNOVATE. Une seule dose de 45 UI/kg des deux produits a été utilisée. Les paramètres pharmacocinétiques illustrés au tableau 6 et au tableau 7 étaient basés sur l'activité plasmatique du facteur VIII de coagulation mesurée au moyen du dosage chromométrique en un temps; ils sont présentés selon les groupes d'âge (adultes et adolescents).

D'après le dosage chromométrique en un temps ou l'épreuve chromogène, la demi-vie plasmatique terminale d'ADYNOVATE était 1,4 ou 1,5 fois plus longue que celle d'ADVATE. Les taux de récupération étaient comparables entre les deux produits. Les paramètres pharmacocinétiques déterminés après 6 mois de traitement prophylactique avec ADYNOVATE étaient similaires aux paramètres initiaux estimés. Après 6 mois de traitement prophylactique par ADYNOVATE, une demi-vie terminale moyenne de 16,39 heures chez les adultes et de 15,06 heures chez les adolescents a été déterminée. Les profils pharmacocinétiques étaient comparables entre les adolescents et les adultes. Les données démontrent qu'ADYNOVATE possède une demi-vie circulante prolongée.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte (18 ans ou plus)
(moyenne arithmétique ± É-T)**

	C _{max} (UI/dL)	T _{max} (h)	Demi-vie terminale (h)	ASC _{0-inf.} (UI·h/dL)	Cl (mL/[kg·h])	V _{eq} (dL/kg)	TSM (h)	Taux de récupération ([UI/dL]/[UI/kg])
ADVATE dès la dose initiale N = 18	117 ± 20	0,33 ± 0,19	10,83 ± 2,08	1286 ± 390	3,88 ± 1,24	0,50 ± 0,11	13,41 ± 3,00	2,57 ± 0,43
ADYNOVATE dès la dose initiale N = 18	122 ± 29	0,46 ± 0,29	14,69 ± 3,79	2264 ± 729	2,27 ± 0,84	0,43 ± 0,11	20,27 ± 5,23	2,66 ± 0,68
ADYNOVATE > 50 jours d'exposition N = 16	105 ± 25	0,38 ± 0,18	16,39 ± 5,28	2062 ± 575	2,37 ± 0,77	0,49 ± 0,17	21,09 ± 4,73	2,33 ± 0,55

Méthodologie : les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés d'après les courbes pharmacocinétiques respectives des sujets.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; Cl : clairance; C_{max} : concentration maximale observée; É-T : écart type; TSM : temps de séjour moyen; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ajusté selon le poids corporel

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques chez l'adolescent (12 ans à moins de
18 ans) (moyenne arithmétique ± É-T)**

	C _{max} (UI/dL)	T _{max} (h)	Demi-vie terminale (h)	ASC _{0-inf.} (UI·h/dL)	Cl (mL/[kg·h])	V _{eq} (dL/kg)	TSM (h)	Taux de récupération ([UI/dL]/[UI/kg])
ADVATE dès la dose initiale N = 8	89 ± 29	0,21 ± 0,04	9,45 ± 2,45	902 ± 400	6,07 ± 3,05	0,67 ± 0,31	11,63 ± 2,94	1,94 ± 0,52
ADYNOVATE dès la dose initiale N = 8	95 ± 25	0,26 ± 0,10	13,43 ± 4,05	1642 ± 752	3,87 ± 3,31	0,56 ± 0,18	17,96 ± 5,49	2,12 ± 0,60
ADYNOVATE > 50 jours d'exposition N = 6	100 ± 42	0,71 ± 1,16	15,06 ± 4,08	1868 ± 807	2,75 ± 0,96	0,51 ± 0,13	19,47 ± 5,32	2,22 ± 0,88

Méthodologie : les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés d'après les courbes pharmacocinétiques respectives des sujets.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; Cl : clairance; C_{max} : concentration maximale observée; É-T : écart type; TSM : temps de séjour moyen; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ajusté selon le poids corporel

Populations particulières et états pathologiques

Aucune analyse des effets liés à des facteurs intrinsèques tels que l'âge, le sexe, la race, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique sur les résultats pharmacocinétiques n'a été effectuée.

Enfants

Un modèle non linéaire à effets mixtes a été utilisé pour obtenir un modèle pharmacocinétique de population et pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels à l'aide d'estimations bayésiennes empiriques réalisées à partir du modèle (tableau 8). Avant le début de la phase de traitement prophylactique de 6 mois de l'étude, une analyse pharmacocinétique a été réalisée avec une dose unique de 60 ± 5 UI/kg d'ADVATE suivie d'une dose unique de 60 ± 5 UI/kg d'ADYNOVATE. Chez tous les sujets évaluable ayant participé à la portion pharmacocinétique de l'étude, un prélèvement sanguin a été effectué avant la perfusion et 3 prélèvements, après la perfusion (ce qui a donné 92 échantillons évaluables pour ADVATE et 88 échantillons évaluables pour ADYNOVATE). Le moment des prélèvements post-perfusion était sélectionné au hasard parmi 3 choix pour chaque prélèvement sanguin.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant (moins de 12 ans) (moyenne arithmétique \pm É-T)

	C _{max} [UI/dL]	Demi-vie terminale [h]	ASC _{0-Inf.} [UI·h/dL]	Cl [mL/(kg·h)]	V _{eq} [dL/kg]	TSM [h]	Taux de récupération [(UI/dL)/(UI/kg)]
ADYNOVATE dès la dose initiale N = 14 < 6 ans	114,8 \pm 29,99	11,8 \pm 2,43	1947 \pm 757	3,53 \pm 1,294	0,56 \pm 0,12	17,0 \pm 3,50	1,89 \pm 0,488
ADYNOVATE dès la dose initiale N = 17 6 ans à < 12 ans	114,8 \pm 32,59	12,4 \pm 1,67	2012 \pm 495	3,11 \pm 0,762	0,54 \pm 0,09	17,8 \pm 2,42	1,95 \pm 0,474

Méthodologie : les moyennes et les écarts types des paramètres pharmacocinétiques sont dérivés des données respectives des sujets pour le taux de récupération et la C_{max}; les moyennes et les écarts types de tous les autres paramètres pharmacocinétiques sont dérivés d'estimations bayésiennes empiriques à partir d'un modèle pharmacocinétique de population; les valeurs de resserrement ϵ (*eta-shrinkage*) pour les estimations bayésiennes empiriques ont été inférieures à 30 %.
Abréviations : ASC : aire sous la courbe; Cl : clairance; C_{max} : activité maximale observée; É-T : écart type; TSM : temps de séjour moyen; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ajusté selon le poids corporel

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Sous forme de poudre (avant la reconstitution) :

- Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Ne pas congeler.
- Peut être conservé à la température ambiante, qui ne dépasse pas 30 °C (86 °F), pendant une période maximale de 3 mois.
- Inscrire sur la boîte la date à laquelle ADYNOVATE a été retiré du réfrigérateur.
- Après son entreposage à la température ambiante, ne pas remettre le produit au réfrigérateur.
- Conserver les fioles dans leur emballage original, à l'abri de la lumière.

Produit reconstitué :

- Consulter la section 4.3 Reconstitution pour connaître les directives concernant la préparation et la reconstitution.
- Reconstituer ADYNOVATE avec 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection. Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.
- Avant l'administration, vérifier si les produits à administration parentérale contiennent des particules ou s'ils ont changé de couleur. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas administrer ce produit s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur, et en aviser Takeda.

Ne pas utiliser le produit :

- après la date de péremption imprimée sur la boîte ou la fiole;
- si la poudre a été conservée à la température ambiante pendant 3 mois ou plus;
- si plus de 3 heures se sont écoulées depuis sa reconstitution.

Consulter la section 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT pour obtenir des renseignements sur la mise au rebut appropriée d'ADYNOVATE et du dispositif d'administration.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Après l'administration d'ADYNOVATE, jeter toute portion inutilisée du produit. Le dispositif de perfusion doit être jeté dans un contenant à l'épreuve des perforations. Les patients ou les aidants doivent être informés de la façon de mettre au rebut adéquatement les fioles, les seringues, les aiguilles et les dispositifs pour la reconstitution après leur utilisation, ainsi que toute portion inutilisée du produit, conformément aux lois régionales et provinciales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

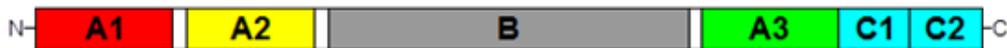
Nom propre : Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

Nom chimique : Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

Formule et masse moléculaire : Le poids moléculaire du rFVIII est d'environ 280 kDa, alors que le poids moléculaire de la molécule pégylée est d'environ 330 kDa.

Formule de structure :

FVIII de pleine longueur



Propriétés physicochimiques :

ADYNOVATE est produit par pégylation à partir de la substance commerciale finale du rFVIII d'ADVATE. ADVATE est pégylé à l'aide de molécules PEG à branches ramifiées de 20 kDa, principalement sur les résidus lysine.

Caractéristiques du produit

ADYNOVATE est un facteur VIII recombinant (rFVIII) humain conjugué à un réactif de polyéthylène glycol (PEG). Plus précisément, le rFVIII utilisé pour la conjugaison est la substance active médicamenteuse homologuée de Shire, ADVATE, approuvé par Santé Canada en 2006. ADVATE est un rFVIII humain de pleine longueur. La molécule FVIII de pleine longueur contient le domaine B entier de 908 acides aminés qui contrôle la qualité, la sécrétion et les fonctions régulatrices plasmatiques et qui est présent dans le facteur VIII de pleine longueur dérivé du plasma. La composante protéique d'ADVATE provient d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) obtenue par une méthode sans plasma ni protéine et une étape d'inactivation virale. Le réactif de PEG utilisé, dont la taille est de 20 kDa et la structure est ramifiée, est lié de manière covalente à des amines primaires du rFVIII, principalement des résidus lysine. Le fragment PEG est conjugué à ADVATE afin d'augmenter la demi-vie plasmatique de cette molécule, car il permet de réduire la clairance du facteur VIII médiée par le récepteur LRP-1. La culture cellulaire, le procédé de purification, la pégylation et la préparation utilisés pour la fabrication d'ADYNOVATE sont exempts d'additifs d'origine humaine ou animale.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

ADYNOVATE, facteur antihémophilique (recombinant) pégylé, est un facteur antihémophilique recombinant pégylé (ADVATE) et est indiqué chez les patients atteints d'hémophilie A (déficiency congénitale en facteur VIII) pour maîtriser et prévenir les épisodes hémorragiques, en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence, ainsi que pour la prise en charge périopératoire.

Tableau 9 : Résumé des données démographiques sur les patients lors des essais cliniques portant sur une population atteinte d'hémophilie A

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
261201 Étude pivot	Étude multicentrique, ouverte, à deux groupes sans répartition aléatoire	Groupe 1 : Prophylaxie 40 à 50 UI par kg, deux fois par semaine Groupe 2 : Sur demande 10 à 60 UI par kg	Total = 137 120 17	28 ans (12 à 58) 29 ans (12 à 58)	Hommes

261204 Étude en contexte chirurgical	Étude multicentrique, ouverte, non contrôlée	<p><u>Période préopératoire :</u></p> <p>Chirurgie mineure : La dose est ajustée de manière à augmenter le taux plasmatique de FVIII à 30-60 % de la normale.</p> <p>Chirurgie majeure : La dose est ajustée de manière à augmenter le taux plasmatique de FVIII à 80-120 % de la normale.</p> <p><u>Périodes périopératoire et postopératoire :</u></p> <p>Chirurgie mineure : Les taux postopératoires et pré-perfusion de FVIII doivent être maintenus entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures, ou plus longtemps, selon ce qui est jugé nécessaire par l'investigateur.</p> <p>Chirurgie majeure : Les taux postopératoires et pré-perfusion de FVIII doivent être d'au moins 80 % de la normale pendant les 72 premières heures suivant l'intervention, et d'au moins 50 % les jours 4 à 7 après l'intervention. À partir du jour 8 et jusqu'au congé, les taux de FVIII ne doivent pas être en dessous de 30 %, ou doivent correspondre aux valeurs du plan de substitution de FVIII.</p>	22	34,8 ans (16 à 61)	Hommes
261202 Étude chez les enfants	Étude multicentrique, ouverte, non contrôlée	<p>Prophylaxie 40 à 60 UI par kg, deux fois par semaine</p> <p>Pharmacocinétique 60 ± 5 UI par kg</p>	66	6,0 ans (1 à 11)	Garçons (65) Filles (1)

261302 Étude de prolongation	Étude multicentrique, ouverte, non contrôlée	Prophylaxie à dose fixe : 1. ≥ 12 ans : 45 ± 5 UI/kg deux fois par semaine 2. < 12 ans : 50 ± 10 UI/kg deux fois par semaine (peut être portée à 80 UI/kg) Prophylaxie adaptée en fonction de la pharmacocinétique : selon les résultats pharmacocinétiques de chaque patient de manière à maintenir des taux résiduels de facteur VIII ≥ 3 %, sans toutefois dépasser une dose de 80 UI/kg ou des taux maximaux de facteur VIII de 200 %	Total = 216 151 65 25	22,8 ans (1 à 61)	Garçons (215) Filles (1)
261303 Étude de pharmacocinétique	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, non contrôlée	Déterminée en fonction de la pharmacocinétique de manière à maintenir des taux résiduels de facteur VIII : entre 1 et 3 % avec des perfusions administrées environ 2 fois par semaine OU d'environ 10 % entre 8 et 12 % avec des perfusions administrées tous les 2 jours	Total = 121 57 58	30,9 ans (12 à 61)	Hommes

Adultes et adolescents (≥ 12 ans) (Étude 261201)

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ADYNOVATE ont été examinées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, ouverte, prospective, sans répartition aléatoire et à deux groupes ayant évalué l'efficacité d'un schéma thérapeutique prophylactique administré deux fois par semaine et l'efficacité d'un traitement sur demande, et ayant déterminé l'efficacité hémostatique du produit dans le traitement des épisodes hémorragiques. Un total de 137 patients précédemment traités de sexe masculin (âgés de 12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A grave ont reçu au moins une perfusion d'ADYNOVATE. Parmi les sujets, 25 étaient des adolescents (de 12 à moins de 18 ans).

Les sujets ont reçu un traitement prophylactique (n = 120) par ADYNOVATE à raison de 40 à 50 UI/kg deux fois par semaine ou un traitement sur demande (n = 17) par ADYNOVATE à raison de 10 à 60 UI/kg sur une période de 6 mois. La dose moyenne par perfusion prophylactique était de 44,4 UI/kg, avec un intervalle posologique médian de 3,6 jours. Sur les 98 sujets ayant indiqué que leur schéma thérapeutique avant l'étude incluait une prophylaxie

par un autre concentré de facteur VIII, 91 sujets (93 %) ont pu réduire la fréquence d'administration de leur traitement durant l'étude; la réduction médiane était de 33,7 %. En tout, 118 sujets sur les 120 (98 %) qui suivaient une prophylaxie ont continué de recevoir le schéma initial recommandé sans ajustement de la dose, et deux sujets ont dû augmenter leur dose à 60 UI/kg durant la prophylaxie.

Enfants (< 12 ans) (Étude 261202)

L'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité d'ADYNOVATE ainsi que la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des sujets ont été examinées chez des enfants atteints d'hémophilie A grave (patients précédemment traités) dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, ouverte, prospective et non contrôlée. L'étude a porté sur deux cohortes de tranche d'âge différente : moins de 6 ans et de 6 à moins de 12 ans. Un total de 73 sujets ont été recrutés; 66 d'entre eux (32 sujets de moins de 6 ans et 34 sujets de 6 à moins de 12 ans) ont reçu le médicament. Les sujets devaient recevoir le traitement prophylactique deux fois par semaine à raison de 50 ± 10 UI/kg d'ADYNOVATE pendant une période de 6 mois ou d'au moins 50 jours d'exposition, selon la dernière de ces deux éventualités.

Au cours de l'étude, la dose prophylactique moyenne (É-T) était de 51,1 UI/kg (5,5) et les valeurs minimales et maximales étaient de 39,9 et de 66,8 UI/kg. En cas d'épisodes hémorragiques, les sujets étaient traités par des perfusions additionnelles d'ADYNOVATE à raison de $10-20 \pm 5$ UI/kg pour les hémorragies mineures, de $15-30 \pm 5$ UI/kg pour les hémorragies modérées et de $30-60 \pm 5$ UI/kg pour les hémorragies graves. L'efficacité hémostatique a été évaluée au cours de 70 épisodes hémorragiques. La plupart des épisodes hémorragiques (56/70) ont été traités par des doses supérieures à celles recommandées dans les lignes directrices (dose moyenne de 43,20 UI/kg [É-T = 13,95]).

Résultats des études

Efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques

Un total de 518 épisodes hémorragiques ont été traités par ADYNOVATE (conformément au protocole) dans l'étude 261201. La dose médiane par perfusion pour traiter un épisode mineur, modéré ou grave/majeur et tous les épisodes hémorragiques était de 25,5 (IIQ : 20,7) UI/kg, de 30,9 (IIQ : 20,1) UI/kg, de 36,4 (IIQ : 15,5) UI/kg et de 29,0 (IIQ : 19,2) UI/kg, respectivement. Les données sur l'efficacité du produit dans la maîtrise des épisodes hémorragiques sont résumées au Tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des données sur l'efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques dans l'étude 261201

Origine de l'épisode hémorragique		De toute origine	Origine articulaire	Origine non articulaire
Nombre d'épisodes hémorragiques traités		518	394	124
Nombre de perfusions pour traiter les épisodes hémorragiques	1 perfusion	85,5 %	85,8 %	84,7 %
	2 perfusions	10,4 %	10,7 %	9,7 %
	Total (1 ou 2 perfusions)	95,9 %	96,4 %	94,4 %

Taux de réussite du traitement des épisodes hémorragiques ^a	Excellent ou bon	96,1 %	97,0 %	93,5 %
--	------------------	--------	--------	--------

^a « Excellent » était défini par un soulagement complet de la douleur et l'arrêt des signes objectifs d'hémorragie.
« Bon » était défini par un soulagement certain de la douleur et/ou une amélioration des signes d'hémorragie.
« Passable » était défini par un soulagement probable et/ou léger de la douleur et une légère amélioration des signes d'hémorragie après une seule perfusion; a nécessité plus de 1 perfusion pour une maîtrise complète.
Aucun cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation n'a été signalé.

Prophylaxie chez les adultes et adolescents (≥ 12 ans)

Un total de 101 sujets dans l'étude 261201 (traités conformément au protocole) ont reçu un schéma deux fois par semaine dans le groupe de prophylaxie, et 17 sujets additionnels ont été traités de manière épisodique dans le groupe de traitement sur demande. Le taux annualisé d'hémorragie (TAH) médian dans le groupe de traitement sur demande était de 41,5 hémorragies et le TAH dans le groupe recevant le schéma prophylactique bihebdomadaire était de 1,9 hémorragie (Tableau 11).

Tableau 11 : Taux annualisé d'hémorragie médian (IIQ*) selon le traitement dans l'étude 261201

Épisode hémorragique Origine	Traitement sur demande (IIQ)	Traitement prophylactique systématique (IIQ)
Tous	41,5 (19,4)	1,9 (5,8)
Articulaire	38,1 (20,1)	0,0 (2,0)
Non articulaire	3,7 (7,2)	0,0 (2,1)
Spontané	21,6 (22,0)	0,0 (2,2)
Traumatique	9,3 (25,5)	0,0 (2,0)

* L'intervalle interquartile (IIQ) correspond à l'écart entre le 75^e percentile (troisième quartile) et le 25^e percentile (premier quartile).

La majorité (92 %) des hémorragies survenues durant la prophylaxie étaient de gravité légère/modérée. Le TAH médian chez les 17 sujets adolescents suivant un traitement prophylactique était de 6,0 et le TAH médian chez les 84 sujets âgés de 18 ans ou plus suivant un traitement prophylactique était de 1,9. Une estimation des TAH observés avant l'étude comparativement à pendant l'étude, est disponible au Tableau 12.

Tableau 12 : Taux annualisés estimés d'hémorragie observés avant l'étude comparativement aux taux annualisés estimés d'hémorragie observés pendant l'étude dans l'étude 261201

	Prophylaxie avant et pendant l'étude, sujets de 18 à 65 ans	Prophylaxie avant et pendant l'étude, sujets de 12 à 17 ans
Nombre de sujets recevant un schéma prophylactique avant l'étude	66	16

Taux annualisés estimés d'hémorragie : Moyenne ± écart type; Médiane (plage)		
Avant l'étude	10,64 ± 13,15 8,00 (0,00 à 52,00)	6,06 ± 5,09 4,50 (0,00 à 16,00)
Pendant l'étude	3,64 ± 4,57 1,99 (0,00 à 18,43)	6,18 ± 6,31 4,05 (0,00 à 18,17)

Les sujets adultes recevant un traitement prophylactique et qui présentaient ou non un saignement à une articulation cible au moment de la sélection ont obtenu un taux annualisé d'hémorragie articulaire (TAHA) médian de 0,0. Le TAHA médian chez les sujets adolescents du groupe de prophylaxie qui présentaient une articulation cible atteinte était de 1,8 comparativement à 0,0 chez les sujets dont aucune articulation n'était atteinte. Parmi les 101 sujets, 40 (40 %) n'ont pas présenté d'épisodes hémorragiques, 58 sujets (57 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique articulaire, et 58 sujets (57 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique spontané dans le groupe de prophylaxie. Dans le groupe de traitement sur demande, tous les sujets ont présenté un épisode hémorragique, y compris un épisode hémorragique articulaire ou spontané.

Répercussions sur la qualité de vie (Étude 261201)

Adultes et adolescents (≥ 12 ans)

Dans l'étude 261201, les changements observés dans les résultats rapportés par les patients entre la période de sélection et la visite de fin d'étude ont été évalués à l'aide du questionnaire Haemo-SYM et du questionnaire abrégé de 36 éléments (SF-36).

Questionnaire SF-36

Des scores plus élevés au questionnaire SF-36 indiquent une meilleure qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les variations des scores étant calculées en soustrayant la valeur initiale de la valeur obtenue à la fin de l'étude, toute variation négative du score indique une aggravation de la QVLS. En revanche, une valeur positive de la variation du score indique une amélioration de la QVLS.

En moyenne, les sujets ayant reçu le traitement prophylactique ont rapporté une meilleure QVLS moyenne (variation > 1 point) d'après 3 scores sur 10 du questionnaire SF-36, soit les limitations dues à l'état physique (+1,31), la douleur physique (+2,08) et le score de la composante physique (+1,36). Peu de variations (variation < 1 point) ont été rapportées quant aux 7 autres scores du questionnaire SF-36. Les sujets ayant reçu le traitement sur demande (n = 12) ont rapporté une QVLS moyenne inférieure (variation > 1 point) dans 6 scores sur 10 du SF-36, soit l'activité physique (-2,46), les limitations fonctionnelles dues à l'état physique (-3,67), la vie et les relations avec les autres (-3,18), la santé psychique (-3,29), le score de la composante physique (-1,58) et le score de la composante psychique (-1,14). Peu de variations (variation < 1 point) ont été rapportées quant aux 4 autres scores du questionnaire SF-36.

Questionnaire Haemo-SYM

Des scores plus élevés indiquent des symptômes plus graves dans le questionnaire Haemo-SYM. Les variations des scores étant calculées en soustrayant la valeur initiale de la valeur obtenue à la fin de l'étude, toute variation négative du score indique une amélioration (réduction des symptômes). En revanche, une variation positive du score indique une aggravation des symptômes. Les sujets ayant reçu le traitement prophylactique (n = 82) ont rapporté une amélioration moyenne de la gravité des saignements (-4,17) et de la douleur (-1,22), ce qui explique le score total des symptômes (-2,70). Les sujets ayant reçu le traitement sur demande (n = 11) ont rapporté une amélioration moyenne de la gravité des saignements (-4,24) et du score total (-2,20).

Compte tenu des données sur la qualité de vie recueillies tant dans le questionnaire SF-36 que dans le questionnaire Haemo-SYM, les sujets traités en prophylaxie ont présenté une amélioration des scores dans les divers domaines évalués par rapport aux patients traités sur demande.

Prophylaxie systématique chez les enfants (< 12 ans)

Dans l'étude 261202, l'innocuité et l'efficacité d'ADYNOVATE ont été examinées chez 73 enfants au total atteints d'hémophilie A grave (patients précédemment traités), parmi lesquels 66 sujets ont reçu le médicament (32 sujets âgés de moins de 6 ans et 34 sujets âgés de 6 à moins de 12 ans). Le schéma prophylactique consistait en 40 à 60 UI/kg d'ADYNOVATE deux fois par semaine avec une dose moyenne (É-T) de 51,1 UI/kg (5,5).

Le TAH a été analysé selon un modèle binomial négatif prenant en compte la présence ou l'absence de saignement aux articulations cibles et l'âge à la sélection de moins de 6 ans par rapport à l'âge de 6 à moins de 12 ans comme covariables, ainsi que la durée de la période d'observation en années comme variable d'ajustement. L'estimation ponctuelle du TAH moyen global était de 3,04 (IC à 95 %, de 2,21 à 4,19) avec une médiane de 2,0; de 1,16 (IC à 95 %, de 0,74 à 1,83) avec une médiane de 0 pour les hémorragies spontanées; et de 1,10 (IC à 95 %, de 0,64 à 1,91) avec une médiane de 0 pour les hémorragies articulaires. Parmi les 66 sujets ayant reçu le traitement prophylactique, 25 (38 %) n'ont pas présenté d'épisodes hémorragiques, 44 (67 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique spontané, et 48 (73 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique articulaire.

Le TAH a été évalué à partir d'un total de 96 épisodes hémorragiques observés pendant l'essai mené chez les enfants, dont 70 avaient été traités. Parmi ces 70 épisodes hémorragiques (35 mineurs et 35 modérés), 82,9 % ont été maîtrisés par une seule perfusion et 91,5 %, par 1 ou 2 perfusions. La maîtrise des épisodes hémorragiques a été jugée excellente ou bonne dans 63 des 70 épisodes hémorragiques (90 %).

Efficacité dans la prise en charge périopératoire

Dans l'étude 261204, un total de 26 chirurgies, dont 21 chirurgies majeures et 5 chirurgies mineures, ont été effectuées chez 21 sujets individuels âgés de 16 à 61 ans. Les 21 chirurgies majeures comprenaient 14 chirurgies orthopédiques (3 arthroplasties du genou, 1 arthroplastie de la hanche, 1 remplacement d'une prothèse de hanche, 3 synovectomies arthroscopiques, 1 extirpation de kyste au coude, 1 retrait d'aiguille du coude, 3 chirurgies alloplastiques du genou et 1 reconstruction du tendon d'Achille) et 7 chirurgies non orthopédiques (5 chirurgies dentaires, 1 remplacement de Mediport et 1 placement d'anneau gastrique). La dose d'attaque

préopératoire allait de 36 UI/kg à 99 UI/kg (médiane : 60 UI/kg) et la dose postopératoire totale allait de 23 UI/kg à 769 UI/kg (médiane : 183 UI/kg). La dose totale médiane dans le cas des chirurgies majeures orthopédiques (incluant toutes les administrations à partir de la mesure des paramètres pharmacocinétiques avant la chirurgie et des doses initiales jusqu'au suivi après la sortie de l'hôpital) était de 629 UI/kg (plage de 464 à 1 457 UI/kg). La dose totale médiane dans le cas des chirurgies majeures non orthopédiques était de 489 UI/kg (plage de 296 à 738 UI/kg) et la dose totale médiane (n'incluant pas la mesure des paramètres pharmacocinétiques avant la chirurgie) dans celui des chirurgies mineures était de 120 UI/kg (plage de 104 à 151 UI/kg). Le délai médian écoulé entre la sortie de l'hôpital et la fin du traitement intensifié était de 9 jours (plage : 2 à 40 jours) et la fréquence moyenne des doses pendant cette période était de 7 perfusions par semaine (plage : 3,5 à 10,5 doses).

Lors des 24 interventions (21 majeures et 3 mineures), l'efficacité hémostatique périopératoire a été considérée comme excellente (perte sanguine et transfusions requises inférieures ou égales à celles prévues pour le même type d'intervention effectuée chez un patient non hémophile) d'après les évaluations disponibles. Cinq (5) transfusions sanguines ont été administrées après la chirurgie dans le cas de 4 chirurgies majeures chez 3 patients.

Traitement prophylactique à long terme chez les enfants et les adultes (Étude 261302)

Dans l'étude 261302, l'efficacité et l'innocuité d'ADYNOVATE dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques ont été évaluées auprès de 216 patients atteints d'hémophilie A grave ayant été traités auparavant, dont 65 sujets âgés de moins de 12 ans. La durée moyenne de l'exposition (É-T) était de 195,4 (101,57) jours par patient en prophylaxie.

Les patients ont reçu le médicament selon l'un des schémas thérapeutiques prophylactiques suivants : dose fixe 2 fois par semaine (N = 186), dose fixe tous les 5 jours (N = 56), dose fixe tous les 7 jours (N = 15), ou dose adaptée selon les résultats pharmacocinétiques de chaque patient de manière à maintenir des taux résiduels de facteur VIII ≥ 3 %, au moins 2 fois par semaine (N = 25). Pour chacun des schémas thérapeutiques, le TAH spontanée moyen variait de 1,0 à 1,8. L'efficacité hémostatique a été évaluée sur 910 épisodes hémorragiques traités par ADYNOVATE et a été jugée excellente ou bonne dans 88,5 % des épisodes hémorragiques. La majorité des épisodes hémorragiques ont été traités par une (74,0 %) ou deux (15,4 %) perfusions.

Prophylaxie en fonction des résultats pharmacocinétiques chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans) (Étude 261303)

L'innocuité et l'efficacité d'ADYNOVATE ont été évaluées dans le cadre d'une étude prospective multicentrique à répartition aléatoire menée en mode ouvert auprès de 121 patients (dont 115 répartis aléatoirement), des adolescents (âgés de 12 à 18 ans) et des adultes, précédemment traités qui étaient atteints d'hémophilie A grave pendant une période de traitement de 12 mois. L'étude visait à comparer deux schémas prophylactiques d'ADYNOVATE déterminés en fonction de la pharmacocinétique, l'un administré 2 fois par semaine et ciblant des taux résiduels de facteur VIII entre 1 et 3 % (n = 57), et l'autre administré tous les 2 jours et ciblant des taux entre 8 et 12 % (n = 58). Pour ce faire, les chercheurs ont évalué les pourcentages de sujets qui parvenaient à obtenir un TAH de 0 au cours de la seconde période de 6 mois de l'étude.

La dose prophylactique moyenne administrée dans le groupe ciblant des taux résiduels de 1 à 3 % était de 3 866,1 UI/kg par année [nombre moyen (É-T) de perfusions/semaine = 2,3 (0,58)], et elle était de 7 532,8 UI/kg par année [nombre moyen (É-T) perfusions/semaine = 3,6 (1,18)] dans le groupe ciblant des taux résiduels de 8 à 12 %.

Le principal critère d'évaluation de l'étude, soit la proportion de sujets dans la population en intention de traiter (ITT) qui avaient un TAH total de 0 au cours de la seconde période de 6 mois, n'a pas été atteint. Dans cette étude, la proportion de sujets ayant atteint un TAH de 0 dans le groupe ciblant des taux résiduels de 1 à 3 % et dans celui ciblant des taux résiduels de 8 à 12 % était de 42 % et 62 %, respectivement. Cette différence entre les groupes n'était pas significative sur le plan statistique dans la population en ITT.

14.3 Immunogénicité

Aucun des sujets ayant participé à l'un ou plusieurs des 6 essais cliniques terminés parmi les patients précédemment traités n'ont développé d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) persistants contre le facteur VIII à raison de $\geq 0,6$ UB/mL (en tenant compte de la modification de Nijmegen au dosage de Bethesda). Un patient a présenté temporairement des inhibiteurs du facteur VIII à la limite inférieure de positivité (0,6 UB) au cours d'un traitement prophylactique personnalisé ciblant un taux de facteur VIII entre 8 et 12 %. Des mesures répétées n'ont pas permis de confirmer la présence de ces inhibiteurs. Un patient a présenté un seul résultat positif au dépistage des inhibiteurs du facteur FVIII (0,6 UB) au mois 24 de l'étude de prolongation. Les titres d'inhibiteurs étaient négatifs lors des mesures ultérieures.

Des rapports préliminaires issus d'une étude en cours menée chez des patients n'ayant jamais été traités, âgés de moins de 6 ans et atteints d'hémophilie A grave signalant 9 cas de développement d'inhibiteurs du facteur VIII associé au traitement par ADYNOVATE ont été enregistrés.

La détection d'anticorps réactifs au FVIII dépend fortement de nombreux facteurs, dont la sensibilité et la spécificité de l'essai, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence d'anticorps anti-rurioctocog alfa pégol avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

L'immunogénicité a également été évaluée par mesure de la présence d'anticorps se liant aux IgG et aux IgM dirigés contre le facteur VIII, le facteur VIII pégylé, le PEG et les protéines de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO, *chinese hamster ovary*) à l'aide d'essais ELISA validés. Aucun des sujets n'a développé d'anticorps liants apparus en cours de traitement et persistants contre le facteur VIII, le facteur VIII pégylé ou le PEG. Les anticorps liants détectés avant l'exposition à ADYNOVATE, qui sont apparus de manière transitoire durant les essais ou qui étaient encore détectables à la fin de l'étude ou de la collecte des données, ne pouvaient être corrélés à aucune altération de l'efficacité du traitement. Il n'existe aucun lien causal entre les effets indésirables observés et les anticorps liants, sauf dans le cas d'un patient qui n'avait jamais été traité, où le lien de causalité n'a pu être ni confirmé ni exclu sur la base des données disponibles. Aucun des sujets ne présentait d'anticorps dirigés contre les protéines CHO avant le traitement ou apparus en cours de traitement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les études sur l'innocuité pharmacologique n'ont démontré aucun signe de risque thrombogène ni d'effets indésirables sur les fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

L'administration d'une seule dose ou de doses répétées n'a entraîné aucun signe de toxicité d'ADYNOVATE chez les animaux de laboratoire (souris, rat, lapin et macaques de Buffon). Aucune toxicité n'a été observée lors de l'administration d'ADYNOVATE à des doses répétées chez des rats ou des singes, même aux plus fortes doses testées (700 UI/FVIII/kg).

Une excrétion totale du fragment PEG de 20 kDa a été observée lors d'une étude préclinique portant sur la distribution et l'excrétion d'ADYNOVATE radiomarqué (réactif PEG marqué au tritium) après l'administration d'une seule dose élevée par voie intraveineuse à des rats, laquelle représentait au moins 30 fois la dose clinique unique normalement administrée chez l'humain.

Carcinogénèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir mutagène ou cancérogène de l'ingrédient actif d'ADYNOVATE.

Mutagenèse et altération de la fertilité

Aucune étude sur la toxicité reproductive et développementale d'ADYNOVATE n'a été menée chez l'animal.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

ADYNOVATE

Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé sous forme de poudre pour administration intraveineuse

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

Pourquoi utilise-t-on ADYNOVATE?

- Pour prévenir et maîtriser les saignements chez les patients atteints d'hémophilie A.
- Pour prévenir ou réduire le nombre d'épisodes hémorragiques lorsqu'il est pris régulièrement (prophylaxie).
- Pour la prise en charge des saignements lors d'une intervention chirurgicale.

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

Comment ADYNOVATE agit-il?

ADYNOVATE est un médicament injectable servant à remplacer un facteur de coagulation (facteur VIII ou facteur antihémophilique) manquant chez les personnes atteintes d'hémophilie A. ADYNOVATE augmente le taux de facteur VIII dans le sang afin d'aider à traiter les saignements ou à les prévenir. ADYNOVATE est le facteur VIII à demi-vie prolongée élaboré à partir d'ADVATE.

Quels sont les ingrédients d'ADYNOVATE?

Ingrédient médicamenteux :

- Facteur VIII humain recombinant pégylé

Ingrédients non médicamenteux :

- Chlorure de calcium x 2 H₂O
- Chlorure de sodium
- Dihydrate de tréhalose
- Glutathion
- Histidine
- Mannitol
- Polysorbate 80
- Tris (hydroxyméthyl) aminométhane

ADYNOVATE se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre lyophilisée pour injection intraveineuse : 250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 UI/fiole. Chaque teneur est offerte avec 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) aux fins de reconstitution. Les teneurs de 250, 500, 750, 1 000, 1 500 UI/fiole sont aussi offertes avec 2 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) aux fins de reconstitution.

N'utilisez pas ADYNOVATE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'ADYNOVATE ou d'ADVATE.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ADYNOVATE afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez actuellement ou avez déjà présenté un problème de santé;
- si vous prenez des médicaments, que ce soit des médicaments vendus avec ou sans ordonnance, comme des produits en vente libre, des suppléments ou des remèdes à base de plantes médicinales;
- si vous avez des allergies, y compris des allergies aux protéines de souris ou de hamster;
- si vous allaitez – on ne sait pas si ADYNOVATE est excrété dans le lait maternel ni s'il peut nuire au bébé;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir – on ne sait pas si ADYNOVATE peut nuire au fœtus;
- si on vous a dit que vous produisez des inhibiteurs du facteur VIII.

Autres mises en garde :

Votre corps peut produire des inhibiteurs du facteur VIII. Un inhibiteur fait partie du système de défense normal de l'organisme. Si vous produisez des inhibiteurs, ceux-ci peuvent empêcher ADYNOVATE de fonctionner correctement. Consultez votre professionnel de la santé et assurez-vous d'être suivi de façon adéquate au moyen d'analyses sanguines en vue de déceler la présence d'inhibiteurs du facteur VIII.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**Les produits suivants pourraient interagir avec ADYNOVATE :**

On ne connaît aucune interaction d'ADYNOVATE avec d'autres médicaments.

Comment utiliser ADYNOVATE?

ADYNOVATE s'administre directement dans la circulation sanguine.

Vous pouvez recevoir une perfusion d'ADYNOVATE dans un centre de traitement de l'hémophilie, au cabinet de votre professionnel de la santé ou chez vous. Votre professionnel de la santé ou votre centre de traitement de l'hémophilie devrait vous offrir une formation sur la manière d'effectuer les perfusions. De nombreuses personnes atteintes d'hémophilie A apprennent à effectuer leurs perfusions d'ADYNOVATE elles-mêmes ou avec l'aide d'un membre de leur famille.

Le produit reconstitué (après avoir mélangé le produit en poudre avec le diluant liquide) doit être utilisé dans les 3 heures qui suivent et ne peut être entreposé ni réfrigéré. À la fin de votre perfusion, vous devez jeter tout produit d'ADYNOVATE restant dans la fiole, selon les directives de votre professionnel de la santé.

Après l'administration d'ADYNOVATE, on devra peut-être vous faire des prises de sang pour vérifier que votre taux sanguin de facteur VIII est suffisamment élevé pour que votre sang coagule.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si un saignement ne s'arrête pas après l'administration d'ADYNOVATE.

Administration

Préparation et reconstitution

Concentration de la solution reconstituée

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
2 mL (250 UI)	2 mL	2 mL	125 UI
2 mL (500 UI)	2 mL	2 mL	250 UI
2 mL (750 UI)	2 mL	2 mL	375 UI
2 mL (1 000 UI)	2 mL	2 mL	500 UI
2 mL (1 500 UI)	2 mL	2 mL	750 UI
5 mL (250 UI)	5 mL	5 mL	50 UI
5 mL (500 UI)	5 mL	5 mL	100 UI
5 mL (750 UI)	5 mL	5 mL	150 UI
5 mL (1 000 UI)	5 mL	5 mL	200 UI
5 mL (1 500 UI)	5 mL	5 mL	300 UI
5 mL (2 000 UI)	5 mL	5 mL	400 UI
5 mL (3 000 UI)	5 mL	5 mL	600 UI

1. Utiliser une technique aseptique (propre et exempte de germes) et effectuer la procédure de reconstitution sur une surface de travail plane.
2. Laisser les fioles d'ADYNOVATE et de diluant atteindre la température ambiante avant de les utiliser.
3. Retirer les capuchons en plastique des fioles d'ADYNOVATE et de diluant.
4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec un tampon d'alcool et laisser sécher.
5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
6. Retourner l'emballage contenant le dispositif. Insérer complètement la pointe en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale (figure B).

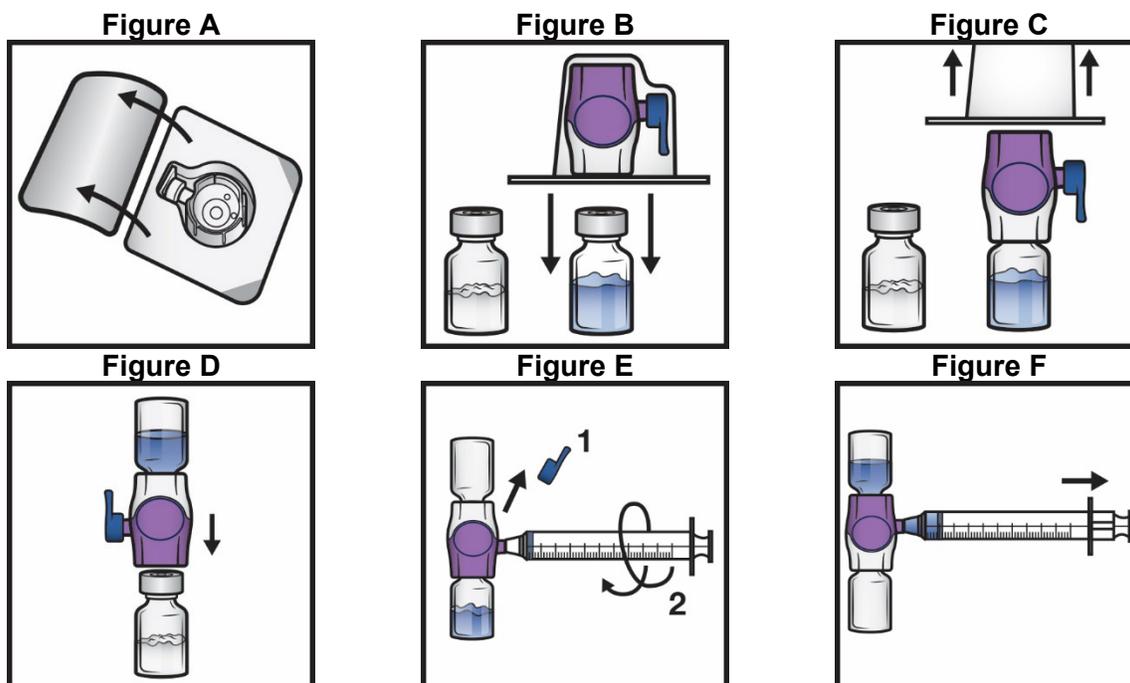
7. Saisir le rebord de l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et tirer pour enlever l'emballage (figure C). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Ne pas toucher le perforateur de plastique violet exposé.
8. Retourner le dispositif de façon à ce que la fiole de diluant soit au-dessus du dispositif. Insérer rapidement le perforateur de plastique violet complètement au centre du bouchon de la fiole de concentré d'ADYNOVATE, en exerçant une pression verticale (figure D). Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole d'ADYNOVATE.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète du concentré d'ADYNOVATE. Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.

Administration

- Par un examen visuel, vérifier que la solution reconstituée d'ADYNOVATE est exempte de particules et n'a pas changé de couleur avant l'administration.
 - La solution d'ADYNOVATE doit être limpide et incolore.
 - Ne pas administrer ce produit s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur.
- Administrer ADYNOVATE dès que possible, au maximum dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Étapes de l'administration :

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow (figure E). Il est recommandé d'utiliser une seringue munie d'un embout Luer Lock.
Ne pas injecter d'air.
2. Retourner le dispositif (la fiole d'ADYNOVATE se trouve maintenant au-dessus du dispositif). Aspirer le concentré de facteur dans la seringue en tirant lentement sur le piston (figure F).
3. Enlever la seringue du dispositif; fixer une aiguille appropriée sur la seringue et injecter le médicament par voie intraveineuse, conformément aux directives énoncées à la section Administration par perfusion en bolus. Si un patient a besoin de plus d'une fiole d'ADYNOVATE, le contenu de plusieurs fioles peut être aspiré dans la même seringue.
Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow est nécessaire pour reconstituer chaque fiole d'ADYNOVATE et de diluant.
4. Administrer ADYNOVATE sur une période inférieure ou égale à 5 minutes (vitesse maximale de perfusion de 10 mL/min).



Dose habituelle :

Votre traitement par ADYNOVATE sera personnalisé afin de répondre à vos besoins. Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité d'ADYNOVATE que vous devez vous administrer en fonction de votre poids, de votre niveau d'activité physique, de la gravité de votre hémophilie A et de l'origine de votre saignement. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose ou sa fréquence d'administration afin de vous fournir les taux de FVIII nécessaires à votre protection.

Votre professionnel de la santé pourrait mesurer vos paramètres pharmacocinétiques afin de confirmer ou d'ajuster votre dose d'ADYNOVATE.

Surdose :

Les effets de doses d'ADYNOVATE supérieures aux doses recommandées n'ont pas été établis.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ADYNOVATE, 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 avez oublié une dose.

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

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

Vous pourriez avoir une réaction allergique à ADYNOVATE.

Votre professionnel de la santé pourrait effectuer une surveillance pour détecter une augmentation du nombre de certains de vos globules blancs (révélée par un test sanguin).

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé et arrêtez le traitement si vous présentez une éruption cutanée ou de l'urticaire, des démangeaisons, un serrement à la gorge, un serrement ou une douleur à la poitrine, de la difficulté à respirer, une sensation de tête légère, des étourdissements, des nausées ou un évanouissement, une rougeur des yeux, une réaction indésirable de la peau ou une réaction à la perfusion.

Les effets secondaires courants d'ADYNOVATE sont les maux de tête, la diarrhée, les nausées, les étourdissements et les éruptions cutanées. Avisez votre professionnel de la santé de tout effet secondaire qui vous incommode ou qui persiste.

Lorsque vous prenez ou recevez ADYNOVATE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- en 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 :

Sous forme de poudre (avant la reconstitution) :

- Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Ne pas congeler.
- Peut être conservé à la température ambiante, qui ne dépasse pas 30 °C (86 °F), pendant une période maximale de 3 mois.
- Inscrire sur la boîte la date à laquelle ADYNOVATE a été retiré du réfrigérateur.
- Après son entreposage à la température ambiante, ne pas remettre le produit au réfrigérateur.
- Conserver les fioles dans leur emballage original, à l'abri de la lumière.

Produit reconstitué :

- Consulter les directives pour l'administration ci-dessus.
- Reconstituer ADYNOVATE avec 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection. Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser le produit :

- après la date de péremption imprimée sur la boîte ou la fiole;
- si la poudre a été conservée à la température ambiante pendant 3 mois ou plus;
- si plus de 3 heures se sont écoulées depuis sa reconstitution.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Jeter ADYNOVATE et le dispositif d'administration conformément aux lois régionales et provinciales.

Pour en savoir plus sur ADYNOVATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est 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 du fabricant (<https://www.takeda.com/fr-ca>), ou en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 19 septembre 2023

ADYNOVATE^{MD} est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.