

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

OBIZUR^{MD}

Facteur antihémophilique (recombinant), séquence porcine pour injection
Poudre pour solution injectable, 500 unités par mL, usage intraveineux

Antihémorragique

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

Date de l'autorisation initiale :
2015-10-14

Date de révision :
2023-03-09

Numéro de contrôle de la présentation : 268812

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

TAKEDA^{MC} est une marque de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisée sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS

2022-10

TABLEAU DES MATIÈRES

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

TABLEAU 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 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSologiques, concentrations, COMPOSITION ET emballage	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action	13
10.2 Pharmacodynamie	13
10.3 Pharmacocinétique	13
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	13
12 instructions PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13

PARTIE II : informations SCIENTIFIQUES	14
13 informations PHARMACEUTIQUES	14
14 ÉTUDES CLINIQUES	15
14.1 Études cliniques par indication	15
Hémophilie A acquise	15
14.3 Immunogénicité	17
15 MICROBIOLOGIE	18
16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	18
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OBIZUR (facteur antihémophilique [recombinant], séquence porcine pour injection) est indiqué pour :

- Le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise (HAA).

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 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'OBIZUR n'ont pas été établies chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : En général, l'HAA est une maladie touchant des patients âgés (âge moyen : 70 ans) pouvant présenter plusieurs comorbidités et prendre des médicaments concomitants. D'après les études cliniques menées chez cette population, OBIZUR est sûr et efficace. La posologie d'OBIZUR doit dépendre de la réponse clinique, indépendamment de l'âge du patient.

2 CONTRE-INDICATIONS

OBIZUR est contre-indiqué chez les patients qui ont :

- Présenté des réactions anaphylactiques avérées aux substances suivantes : la substance active du médicament, tout ingrédient contenu dans la préparation, les protéines de hamster ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Hémophilie congénitale A avec inhibiteurs (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques).

L'innocuité et l'efficacité d'OBIZUR n'ont pas été établies chez les patients dont le titre initial d'inhibiteurs anti-facteur VIII porcin est supérieur à 20 UB.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour administration intraveineuse seulement après reconstitution.

- Il est recommandé d'administrer le traitement par OBIZUR sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles hémorragiques.
- La dose, la fréquence posologique et la durée du traitement par OBIZUR dépendent de la gravité de l'épisode hémorragique, des taux cibles de facteur VIII et de l'état clinique du patient.

- Tous les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel préalable à l'administration pour déceler toute particule ou altération de la couleur. Ne pas administrer ce produit s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur.
- Chaque fiole d'OBIZUR contient le facteur VIII porcine recombinant dont l'activité en unités est inscrite sur la fiole.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le Tableau 1 présente les directives posologiques recommandées. Il est particulièrement important de surveiller les taux minimaux de facteur VIII et l'administration pour établir les posologies subséquentes jusqu'à ce que l'issue clinique souhaitée soit obtenue, notamment dans les cas d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ajuster la dose et la fréquence posologique en fonction des taux d'activité du facteur VIII afin de maintenir les taux cibles recommandés. Les taux plasmatiques de facteur VIII ne doivent pas dépasser 200 % de la normale.

Tableau 1. Directives sur la dose et la fréquence posologique recommandées pour le traitement des épisodes hémorragiques par OBIZUR

Type d'épisode hémorragique	Posologie nécessaire pour maintenir le taux plasmatique thérapeutique	Activité minimale cible du facteur VIII sanguin (% de la normale ou unités par dL)	
		Pour un saignement	Pour une guérison
Saignement léger superficiel intramusculaire et articulaire d'un membre	<ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale de 200 unités par kg • Les doses subséquentes doivent être administrées toutes les 4 à 12 heures selon la réponse clinique et les taux mesurés de facteur VIII. 	50 % - 100 %	50 % - 100 %
Saignement intramusculaire modéré à grave	<ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale de 200 unités par kg • Les doses subséquentes doivent être administrées toutes les 4 à 12 heures selon la réponse clinique et les taux mesurés de facteur VIII. 	100 % - 200 %	50 % - 100 %
Saignement rétropéritonéal, gastro-intestinal, intracrânien			

Voir la section Surveillance et tests de laboratoire pour obtenir de plus amples renseignements.

L'activité du FVIII déterminée par dosage chromométrique en un temps peut être affectée par le type de réactif de TCA et la norme de référence utilisés pendant le test; la variabilité observée pendant ce test concorde avec celle qui est inhérente aux produits standards à base de FVIII recombinant.

La détermination de la puissance du FVIII par test chromogénique pour OBIZUR dans les

échantillons de patients engendre des taux de guérison de 40 à 60 % de la valeur nominative. Cette divergence doit être prise en considération dans le suivi des patients chez qui on a utilisé le test chromogénique.

4.3 Reconstitution

Préparation et reconstitution

Préparation

Avant de commencer la reconstitution, vous aurez besoin :

- d'un nombre calculé de fioles d'OBIZUR.
- du même nombre de seringues préremplies de 1 mL d'eau stérile pour injection et d'adaptateurs pour fiole stériles.
- de tampons d'alcool.
- d'une grande seringue stérile contenant le volume final du produit reconstitué.

Effectuer la reconstitution, l'administration du produit et la manipulation du dispositif d'administration et des aiguilles avec prudence. Toute ponction percutanée à l'aide d'une aiguille contaminée par du sang risque de transmettre des virus infectieux comme le VIH (sida) et l'hépatite. En cas de blessure, faire appel immédiatement à un médecin. Après chaque utilisation, placer les aiguilles dans un contenant pour objets pointus et tranchants prévu à cet effet.

Jeter tout l'équipement, y compris tout restant d'OBIZUR reconstitué, dans un contenant adéquat.

Les procédures ci-dessous décrivent les lignes directrices générales pour la préparation et la reconstitution d'OBIZUR. Répéter les directives de reconstitution suivantes pour chaque fiole d'OBIZUR à administrer.

Reconstitution

Poudre pour solution injectable/500 unités par mL reconstituée avec 1 mL d'eau stérile pour injection pour usage intraveineux.

1. Utiliser une technique aseptique pendant la procédure de reconstitution.
2. Laisser OBIZUR atteindre la température ambiante.
3. Retirer le capuchon de la fiole d'OBIZUR de manière à exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc, et le placer sur une surface propre. Nettoyer le bouchon en caoutchouc avec un tampon d'alcool (non fourni) et le laisser sécher avant l'emploi (Figure A).
4. Tirer sur la pellicule de l'emballage de l'adaptateur pour fioles (Figure B). Faire attention de ne pas toucher le Luer verrouillant (embout) au centre de l'adaptateur pour fioles. Laisser l'adaptateur pour fioles dans l'emballage et le placer sur une surface propre, de manière à ce que le Luer verrouillant soit dirigé vers le haut.
5. Enlever le capuchon inviolable de la seringue préremplie et le placer sur une surface propre (Figure C).
6. Tenir fermement l'emballage contenant l'adaptateur pour fioles sur une surface propre et plane. Connecter la seringue préremplie à l'adaptateur pour fioles en enfonçant l'embout

de la seringue sur le Luer verrouillant au centre de l'adaptateur pour fioles, et visser jusqu'à ce que la seringue soit bien fixée (Figure D).

7. Lever délicatement l'ensemble contenant la seringue et l'adaptateur pour fioles, et le sortir de l'emballage en plastique (Figure E).
8. D'une main, continuer de tenir l'ensemble incluant seringue et adaptateur pour fioles. De l'autre main, tenir fermement la fiole d'OBIZUR sur une surface propre et plane. D'un mouvement continu, placer l'adaptateur pour fioles au-dessus de la fiole d'OBIZUR; pousser fermement le perforateur-filtre de l'adaptateur pour fioles de manière à l'enfoncer au centre du cercle en caoutchouc de la fiole d'OBIZUR jusqu'à ce que le capuchon en plastique transparent se fixe à la fiole (Figure F).

Une partie du liquide contenu dans la seringue préremplie pourrait s'écouler automatiquement dans la fiole d'OBIZUR. Enfoncer le piston jusqu'au transfert complet de tout le liquide de la seringue dans la fiole d'OBIZUR.

En laissant la seringue fixée à la fiole, remuer doucement (en effectuant un mouvement circulaire) jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous/reconstitué (Figure G).

9. D'une main, tenir la fiole et l'adaptateur pour fioles, et de l'autre, saisir fermement le corps de la seringue préremplie et dévisser la seringue de l'adaptateur pour fioles (Figure H).

Figure A

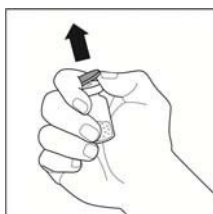


Figure B

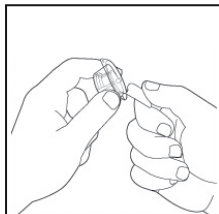


Figure C

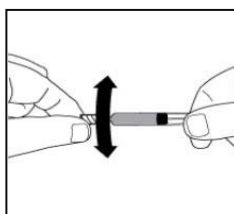


Figure D

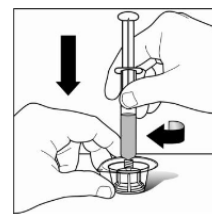


Figure E

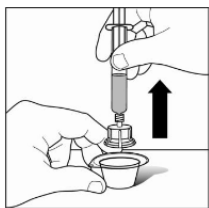


Figure F

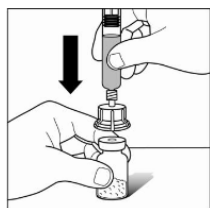


Figure G

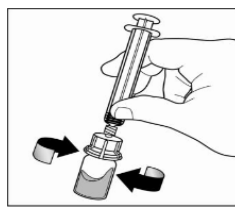
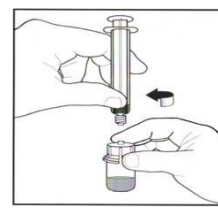


Figure H



4.4 Administration

Pour administration intraveineuse seulement après reconstitution.

Avant l'administration, vérifier si les produits à administration parentérale contiennent des particules ou s'ils sont décolorés. 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 avisant Takeda.

Ne pas mélanger avec d'autres produits médicamenteux pour perfusion.

Administrer OBIZUR à la température ambiante dans les trois heures suivant sa reconstitution.

Jeter tout produit inutilisé.

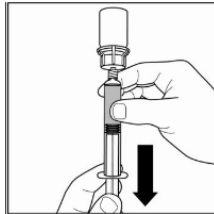
En utilisant une technique aseptique, administrer en suivant la procédure suivante :

Une fois toutes les fioles reconstituées, utiliser une nouvelle grande seringue stérile de calibre approprié au volume à administrer (non fournie), tirer sur le piston et aspirer de l'air dans la seringue.

Connecter la grande seringue à l'adaptateur pour fioles en enfonçant l'embout de la seringue sur le Luer verrouillant au centre de l'adaptateur pour fioles, et visser jusqu'à ce que la seringue soit bien fixée.

Aspirer la solution reconstituée d'OBIZUR dans la seringue (Figure I).

Figure I



Dévisser la grande seringue et répéter ce processus avec toutes les fioles reconstituées d'OBIZUR, jusqu'à ce que le volume total à administrer soit atteint.

Administrer le volume total par perfusion lente en bolus, à un débit de 1 à 2 mL par minute (sinon, fixer une grande seringue à une pompe à seringue et régler le débit de la pompe à 1-2 mL/minute). Ne pas administrer OBIZUR en bolus intraveineux.

Rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (non fournie), USP.

4.5 Dose omise

La posologie est à la discrétion du professionnel de la santé traitant en fonction des circonstances cliniques individuelles.

5 SURDOSAGE

Aucun rapport de surdosage n'a été signalé lors des études cliniques sur OBIZUR. Une activité élevée et soutenue du facteur VIII dans le sang peut favoriser l'apparition d'accidents thromboemboliques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit

fourni.

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Usage intraveineux	Poudre pour solution injectable / 500 unités par mL, reconstituée avec 1 mL d'eau pour injection	Chlorure de calcium, chlorure de sodium, citrate trisodique, polysorbate 80, sucrose, tris

OBIZUR est une préparation de poudre lyophilisée stérile et apyrogène. La solution reconstituée est limpide, incolore et exempte de particules.

OBIZUR est offert en fiole unidose aux dosages et formats de conditionnement suivants :

Concentration nominale	Format de conditionnement
500 unités	1 paquet 5 paquets 10 paquets

Chaque ensemble contient une notice d'emballage et le nombre adéquat de chacun des composants énumérés ci-dessous, selon le format de conditionnement :

- Fiole unidose de 500 unités d'OBIZUR
- 1 mL d'eau stérile pour injection dans une seringue préremplie
- Adaptateur pour fioles avec filtre

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique (y compris l'anaphylaxie) peuvent se produire. Le produit contient des traces de protéines de hamster. Les signes précoces des réactions allergiques, qui peuvent évoluer vers l'anaphylaxie, incluent l'œdème de Quincke, un serrement à la poitrine, l'hypotension, la léthargie, les nausées, les vomissements, la paresthésie, l'agitation, la respiration sifflante et la dyspnée. En cas de réaction allergique ou de type anaphylactique, interrompre immédiatement l'administration du traitement et instaurer un traitement adéquat.

Cardiovasculaire

Une activité élevée et soutenue du facteur VIII dans le sang peut favoriser l'apparition d'accidents thromboemboliques. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante et les personnes âgées sont particulièrement vulnérables. Le taux plasmatique du facteur VIII ne doit pas excéder 200 % de la valeur normale ou 200 unités par dL (voir Surveillance et tests de laboratoire).

Inhibiteurs

Des anticorps inhibant OBIZUR ont été produits chez des patients traités par OBIZUR (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14.3 Immunogénicité).

Des cas de réponse anamnestic entraînant une élévation (≥ 10 UB) des inhibiteurs du facteur VIII humain et/ou de la séquence porcine du facteur VIII précédemment détectés ont

aussi été signalés chez des patients traités par OBIZUR.

Il convient de surveiller les patients à l'aide des épreuves adéquates pour détecter toute production ou augmentation de ces anticorps inhibants (voir Surveillance et tests de laboratoire). Si le taux plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'OBIZUR, et qu'il y a lieu de soupçonner une production de nouveaux anticorps inhibant le facteur VIII porcin ou une augmentation des anticorps précédemment détectés inhibant le facteur VIII humain et/ou porcin, il faut envisager d'autres options thérapeutiques.

Surveillance et tests de laboratoire

Effectuer le dosage chromométrique en un temps pour confirmer que des taux adéquats de facteur VIII ont été atteints et sont maintenus (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

- Surveiller l'activité du facteur VIII 30 minutes et 3 heures après l'administration de la dose initiale.
- Surveiller l'activité du facteur VIII 30 minutes après l'administration des doses subséquentes. Les doses subséquentes doivent être administrées toutes les 4 à 12 heures, selon la réponse clinique et les taux mesurés de facteur VIII.

Surveiller le taux plasmatique des inhibiteurs du facteur VIII humain et porcin. 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'OBIZUR (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Utiliser les unités Bethesda (UB) pour rapporter les taux d'inhibiteurs.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les effets d'OBIZUR sur la fertilité n'ont pas été établis.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude de reproduction animale n'a été effectuée avec OBIZUR. Nous ne savons pas si OBIZUR peut affecter la capacité reproductrice ou être nuisible au fœtus lorsque le médicament est administré à des femmes enceintes. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques possibles du traitement et ne prescrire OBIZUR qu'en cas de nécessité manifeste.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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'OBIZUR à des mères qui allaitent doit se faire avec précaution. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques possibles du traitement et ne prescrire OBIZUR qu'en cas de nécessité manifeste.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'OBIZUR n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

En général, l'HAA est une maladie touchant des patients âgés (âge moyen : 70 ans) pouvant présenter plusieurs comorbidités et prendre des médicaments concomitants. D'après les études cliniques menées chez cette population, OBIZUR est sûr et efficace. La posologie d'OBIZUR doit dépendre de la réponse clinique, indépendamment de l'âge du patient.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité d'OBIZUR repose sur l'analyse des données sur l'innocuité provenant de trois études cliniques. Les effets indésirables rapportés le plus souvent incluent la constipation, la diarrhée, l'hypokaliémie, l'anémie, l'œdème périphérique et des résultats positifs au test de dépistage des inhibiteurs anti-porcine.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

Hémophilie A acquise

Lors de l'essai clinique pivot sur OBIZUR pour le traitement de l'hémophilie A acquise, l'innocuité était évaluable auprès de 29 sujets adultes. Sur les 29 sujets adultes, 10 avaient entre 42 et 65 ans, et 19 avaient 65 ans ou plus. Dix (34 %) sujets étaient des femmes.

Au cours de l'essai clinique, des effets indésirables graves sont survenus chez 9 sujets. Deux (6,9 %) sujets ont produit des inhibiteurs anti-facteur VIII porcine ($\geq 0,6$ UB) qui ont été considérés comme un effet indésirable à OBIZUR par l'investigateur. Des réponses anamnestiques ont été observées chez 7 (24,1 %) sujets entraînant une élévation d'au moins 10 UB des inhibiteurs du facteur VIII humain et/ou de la séquence porcine du facteur VIII recombinant.

Voir le Tableau 3 pour un résumé des effets indésirables.

Tableau 3. Effets indésirables observés dans les études cliniques

Classification par système organique	Épisodes (Terme privilégié par le MedDRA)	N ^{bre} d'effets indésirables	Nombre de sujets (N = 29)	Fréquence	% par sujet
Troubles du système immunitaire	Réponse anamnestique*	7	7	Très fréquent	24,1 %
INVESTIGATIONS	Test des anticorps positif	2	2	Fréquent	6,9 %

Légende : La fréquence des effets indésirables du médicament est basée sur les lignes directrices du Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS, de l'anglais *Council for International Organizations of Medical Sciences*) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$)

* Voir 14.3 Immunogénicité

Hémophilie congénitale A avec inhibiteurs

Dans l'étude clinique sur OBIZUR menée auprès de patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs du FVIII subissant une intervention chirurgicale, 5 des 8 patients adultes évaluables pour l'analyse de l'innocuité ont présenté des réactions anamnestiques (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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

On n'a relevé aucun profil précis d'anomalie hématologique ou biochimique sanguine, et aucune anomalie n'a été considérée comme liée à OBIZUR.

Anomalies des résultats hématologiques

Des anomalies des valeurs de laboratoire hématologiques ont été observées chez tous les sujets : des valeurs hématologiques significativement anormales sur le plan clinique ont été observées chez 8 sujets; ces valeurs concordent avec les maladies sous-jacentes des sujets et se sont toutes normalisées. L'anémie, rapportée chez 5 sujets, était l'anomalie hématologique la plus souvent signalée. Aucune anomalie hématologique n'a été considérée comme un épisode grave, et elles se sont toutes résolues à la fin de l'étude.

Anomalies des résultats biochimiques

Des anomalies des résultats biochimiques cliniques ont été observées chez tous les sujets durant la phase de développement clinique, mais aucun profil spécifique de résultats biochimiques anormaux n'a été relevé. Quinze résultats de laboratoire de biochimie sanguine significativement anormaux sur le plan clinique ont été rapportés en tant qu'effets indésirables (EI) chez 9 sujets; ces EI se sont résolus à la fin de l'étude chez 8 sujets. Un sujet a obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'hépatite C et présentait un taux élevé d'aminotransférases (ALT et AST), lequel est resté élevé à la fin de l'étude. L'hypokaliémie, rapportée chez 4 sujets, était l'anomalie biochimique sanguine la plus souvent signalée en tant qu'EI.

Analyse d'urine

Dans l'ensemble, aucune anomalie significative des résultats d'analyse d'urine ni aucun profil spécifique de ce type d'anomalie n'ont été relevés lors des études cliniques. Durant la phase de développement clinique, deux sujets ont obtenu des résultats anormaux aux analyses d'urine, lesquels ont été considérés comme des effets indésirables apparus en cours de traitement (EICT). Aucun de ces EICT n'a été jugé lié au traitement par OBIZUR.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés dans la section EFFETS INDÉSIRABLES n'a été observé après la commercialisation du produit.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

OBIZUR permet de remplacer temporairement le facteur VIII endogène inhibé qui est nécessaire pour une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie A acquise.

10.2 Pharmacodynamie

Les patients atteints d'hémophilie A acquise (HAA) sont porteurs de gènes normaux du facteur VIII, mais produisent des auto-anticorps (c.-à-d. des inhibiteurs) dirigés contre leur propre facteur VIII. Ces auto-anticorps neutralisent le facteur VIII humain circulant et créent ainsi un déficit fonctionnel en cette protéine procoagulante. L'HAA entraîne une prolongation des temps de coagulation mesurés par le temps de céphaline activée (TCA), une épreuve classique *in vitro* permettant de mesurer l'activité biologique du facteur VIII. L'administration d'OBIZUR devrait normaliser le TCA durant le traitement, mais cette normalisation ne doit pas servir à mesurer l'efficacité du traitement.

10.3 Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique officielle d'OBIZUR n'a été menée auprès de patients atteints d'hémophilie A acquise.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur avant l'emploi, entre 2° et 8 °C. Ne pas congeler. Entreposer les fioles dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.

Administrer le produit reconstitué à la température ambiante, dans les trois heures suivant sa reconstitution. Ne pas mélanger avec d'autres produits médicamenteux pour perfusion.

Jeter tout produit inutilisé.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte ou la fiole.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant l'administration, vérifier si les produits à administration parentérale contiennent des particules ou s'ils sont décolorés. 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.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

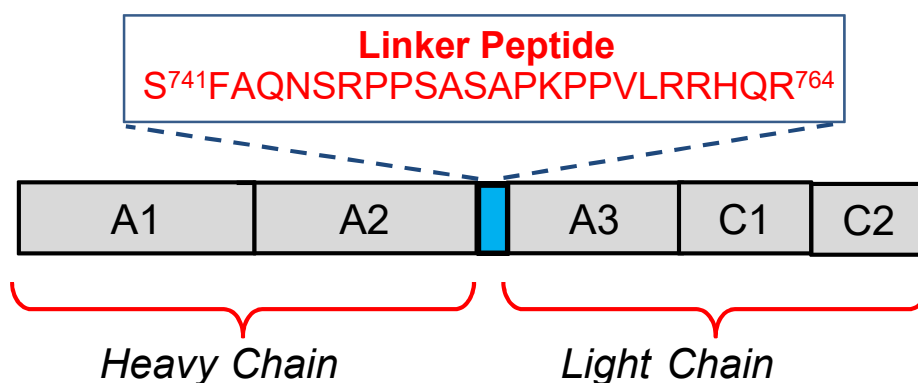
Nom propre : Facteur antihémophilique (recombinant), séquence porcine

Nom chimique : Facteur antihémophilique (recombinant), séquence porcine

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La formule moléculaire d'OBIZUR est : $C_{7427}H_{11336}N_{2016}O_{2162}S_{56}$; le poids moléculaire est d'environ 165 kDa (d'après la séquence d'acides aminés).

Formule de structure :



[Translation] Peptide de liaison; Chaîne lourde; Chaîne légère

Propriétés physicochimiques : OBIZUR est une protéine purifiée produite par la technique de l'ADN recombinant, constituée du facteur VIII porcine recombinant et exempte du domaine B, fabriquée à partir de cellules de rein de hamster bébé (BHK). OBIZUR est un hétérodimère d'environ 1 448 acides aminés comprenant une chaîne lourde et une chaîne légère reliées par des interactions non covalentes. Les facteurs VIII humain et porcine de pleine longueur sont exprimés avec la structure de domaine A1-A2-B-A3-C1-C2. Dans OBIZUR, le domaine B du facteur VIII porcine, qui n'a pas forcément une activité procoagulante, a été remplacé par un peptide de liaison de 24 acides aminés contenant les 12 premiers acides aminés du domaine B adjacents à la partie C-terminale de la chaîne lourde et les 12 derniers acides aminés du domaine B adjacents à la partie N-terminale de la chaîne légère. Ainsi, les sites de clivage naturels du domaine B du facteur VIII ont été incorporés dans la structure moléculaire d'OBIZUR. La structure d'OBIZUR inclut aussi la séquence d'activation originale de la molécule au sein de la chaîne légère, y compris un peptide d'activation de 40 acides aminés.

Norme pharmaceutique : L'activité du produit, mesurée en unités, est déterminée par dosage chromométrique en un temps en utilisant comme standard le concentré de facteur VIII de la 8^e norme internationale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'activité spécifique d'OBIZUR est comprise entre 11 000 et 18 000 U/mg de p.

Caractéristiques du produit

La fabrication d'OBIZUR FBDS inclut un procédé de culture cellulaire en flacon pour agitateur rotatif permettant l'expansion cellulaire et l'expression des protéines recombinantes, suivi d'étapes de filtration et de chromatographie pour purifier le produit en éliminant les impuretés liées au procédé de fabrication. Pour la fabrication d'OBIZUR, on utilise du sérum bovin fœtal (FBS) pendant le procédé d'expansion cellulaire, mais aucune autre composante d'origine animale ou humaine n'entre dans le procédé.

Inactivation virale

Le procédé inclut deux étapes validées d'élimination/inactivation virale octogonale pour l'élimination des particules virales potentielles, notamment un traitement par solvant/détergent et une nanofiltration à travers deux filtres de 15 nm.

La schématisation du procédé de fabrication d'OBIZUR, effectuée pendant la validation du procédé, démontre une purification uniforme et fiable d'OBIZUR et l'élimination des impuretés liées au procédé durant toutes les étapes de la fabrication. La chromatographie SP et la chromatographie Q, les deux étapes de purification spéciales, sont les principales étapes de purification d'OBIZUR, ainsi que les principales étapes de réduction des impuretés dues au procédé de fabrication (protéine de cellule-hôte [PCH], ADN, insuline humaine recombinante et protéine de liaison TATA [TBP]). L'affinage, la préparation et les étapes d'élimination virale (Mustang Q, DEAE et nanofiltration) dans le procédé de purification permettent de maintenir la pureté d'OBIZUR et contribuent aussi à la réduction des impuretés dues au procédé de fabrication (PCH, ADN, insuline humaine recombinante et TBP). Après l'étape de chromatographie SP, le taux de deux impuretés liées à la culture cellulaire dans les milieux contenant du FBS, soit l'albumine sérique bovine et l'IgG bovine, était inférieur à la limite de quantification (LQ). L'albumine sérique bovine, l'IgG bovine et le TBP sont éliminés de façon systématique à un taux inférieur à la limite de détection par les étapes du procédé de fabrication, et sont bien contrôlés par ce dernier.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hémophilie A acquise

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'hémophilie A acquise

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
------------	-----------------------	---	----------------------	---------------------	------

OBIZUR 301	Étude multicentrique, ouverte, à cohorte unique, prospective et de phase 2/3	200 U/kg; par injection intraveineuse. La durée du traitement variait selon la réponse.	29	69,8 (42-90)	Masculin et féminin
---------------	--	---	----	--------------	---------------------

L'efficacité et l'innocuité d'OBIZUR pour le traitement des épisodes hémorragiques graves chez des sujets atteints d'hémophilie acquise et porteurs d'anticorps inhibiteurs auto-immuns dirigés contre le facteur VIII humain ont été évaluées lors d'une étude de phase 2/3, internationale, multicentrique, ouverte, à cohorte unique et prospective (N = 29) [Tableau 4]. Les patients atteints d'hémophilie A acquise (HAA) et porteurs d'anticorps inhibiteurs auto-immuns contre le facteur VIII humain, qui présentaient un saignement grave nécessitant une hospitalisation, ont été considérés comme évaluable pour l'analyse de l'efficacité. Un sujet a été considéré comme évaluable au début de l'étude, mais on a plus tard déterminé qu'il n'était pas atteint d'HAA, de sorte qu'il restait 28 sujets évaluable pour l'analyse de l'efficacité.

Résultats de l'étude

Une dose initiale de 200 unités d'OBIZUR par kg a été administrée pour le traitement des épisodes hémorragiques initiaux graves. Le traitement a été instauré pour dix-neuf épisodes de saignement intramusculaire ou articulaire, deux chirurgies, quatre épisodes hémorragiques postchirurgicaux, deux épisodes intracrâniens, une hémorragie rétropéritonéale et un saignement périorbitaire. OBIZUR était sûr et bien toléré pour le traitement de tous les saignements graves chez les sujets atteints d'HAA (N = 29). Une évaluation de l'efficacité a été effectuée par l'investigateur du centre de l'étude 24 heures après l'instauration du traitement par OBIZUR en utilisant une échelle ordinale en quatre points visant à déterminer l'efficacité à partir de l'évaluation clinique de la stabilité de l'état clinique et des taux sanguins de facteur VIII des sujets. Une évaluation « efficace » ou « partiellement efficace » était considérée comme une réponse positive (définie au Tableau 5).

Tableau 5. Évaluation de la réponse à OBIZUR par l'investigateur

Évaluation de l'efficacité	Maîtrise de l'hémorragie	Évaluation clinique	Taux de facteur VIII	Réponse
Efficace	Hémorragie arrêtée	Maîtrise clinique	≥ 50 %	Positive
Partiellement efficace	Hémorragie réduite	Stabilisation ou amélioration de l'état clinique ou autre raison à l'origine du saignement	≥ 20 %	Positive
Peu efficace	Hémorragie légèrement réduite ou inchangée	État clinique instable	< 50 %	Négative
Inefficace	Aggravation de l'hémorragie	Détérioration de l'état clinique	< 20 %	Négative

Lors de cette étude, l'efficacité d'OBIZUR pour la maîtrise des hémorragies graves a été évaluée auprès de sujets atteints d'HAA, d'une part par la réponse au traitement 24 heures après l'administration (telle que déterminée par l'état clinique et les taux d'activité du FVIII), et d'autre part par la fréquence, la dose totale, le nombre de perfusions d'OBIZUR et le délai requis pour atteindre l'hémostase.

Sur les 28 sujets atteints d'HAA évaluables pour l'analyse de l'efficacité, 100 % (28/28) des sujets qui présentaient initialement des épisodes hémorragiques ont obtenu une réponse positive au traitement à 24 heures. Dans la plupart des cas d'hémorragies, une réponse positive était observée dans les 8 ou 16 heures suivant la première perfusion; 95 % (19/20) des sujets évalués ont obtenu une réponse positive en 8 heures, et 100 % (18/18) en 16 heures.

En plus de la réponse au traitement, la réussite globale du traitement était déterminée par l'investigateur en fonction de sa capacité à arrêter ou à réduire la dose et/ou la fréquence posologique d'OBIZUR. Un total de 24/28 (86 %) sujets ont réussi à traiter l'épisode hémorragique initial. Parmi ces sujets traités par OBIZUR en première intention, c'est-à-dire n'ayant jamais reçu d'agents antihémorragiques immédiatement avant le premier traitement par OBIZUR, 16 sujets sur 17 (94 %) ont rapporté que le traitement avait fonctionné. Onze sujets ont rapporté avoir reçu des antihémorragiques (p. ex., acide tranexamique, rFVIIa, concentré de complexe prothrombique activé) avant le premier traitement par OBIZUR. Sur ces 11 sujets, huit ont confirmé l'efficacité du traitement (73 %).

La dose médiane par perfusion nécessaire pour traiter avec succès l'épisode hémorragique primaire était de 133 unités par kg; la dose totale médiane était de 1 523 unités par kg. Pendant la période initiale de 24 heures, un nombre médian de trois perfusions (dose médiane : 200 U/kg) ont été administrées au cours de l'étude clinique. Lorsque le traitement était requis après 24 heures, une médiane de 10,5 perfusions (dose médiane : 100 U/kg) ont été administrées pendant une période médiane de six jours pour maîtriser un épisode hémorragique.

14.3 Immunogénicité

Anticorps inhibiteurs contre OBIZUR

Les anticorps inhibiteurs dirigés contre OBIZUR ont été mesurés avec la modification de Nijmegen de l'épreuve de Bethesda. Lors de l'essai clinique sur OBIZUR pour le traitement de l'hémophilie A acquise, tous les sujets traités (N = 29) ont été soumis à un test de détection des inhibiteurs anti-facteur VIII porcin.

Sur les 29 sujets traités par OBIZUR, 19 sujets ne présentaient aucun anticorps anti-facteur VIII porcin détectable (< 0,6 UB/mL) au début. Parmi ces 19 sujets, 12 ont présenté un titre d'anticorps anti-facteur VIII porcin indétectable après le traitement, 5 (26 %) ont affiché une augmentation du titre ($\geq 0,6$ UB/mL), 2 sujets n'ont eu aucun échantillon analysé après le traitement et 7 sujets ont présenté des réponses anamnestiques entraînant une augmentation ≥ 10 UB des inhibiteurs du facteur VIII humain et/ou de la séquence porcine du facteur VIII recombinant. Parmi les 10 sujets qui avaient présenté des anticorps anti-facteur VIII porcin au début, 2 (20 %) ont affiché une augmentation du titre et 8 (80 %) ont affiché une diminution du titre à des valeurs indétectables (< 0,6 UB/mL).

Anticorps de liaison dirigés contre la protéine de rein de hamster bébé (BHK)

Les anticorps de liaison dirigés contre la protéine BHK ont été mesurés au moyen de l'essai d'immuno-absorption enzymatique (ELISA). La protéine BHK a été recherchée dans les échantillons de 26 sujets au début; les échantillons de 21 de ces sujets ont aussi été analysés après le traitement. Les échantillons de deux sujets n'ont été analysés qu'après l'administration d'une dose. Tous les échantillons prélevés et soumis au dosage des anticorps anti-protéine BHK étaient négatifs à tous les moments de l'analyse. Par conséquent, les anticorps de liaison dus au traitement, dirigés contre la protéine BHK, n'ont pas été détectés chez tous les sujets testés.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Aucune étude non clinique évaluant le potentiel carcinogène et mutagène d'OBIZUR n'a été effectuée.

Aucun effet indésirable n'a été observé à l'examen histopathologique des organes reproducteurs lors des études de toxicité avec doses répétées. Aucune analyse d'atteinte de la fertilité ou du développement n'a été effectuée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

OBIZUR^{MD}

Facteur antihémophilique (recombinant), séquence porcine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OBIZUR** 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'**OBIZUR**.

Pour quoi utilise-t-on OBIZUR?

- Le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise.

Comment OBIZUR agit-il?

OBIZUR remplace temporairement le facteur VIII de coagulation humain inhibé, qui est nécessaire pour une hémostase efficace.

Quels sont les ingrédients d'OBIZUR?

Ingrédients médicinaux : Facteur VIII porcin recombinant.

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de calcium, chlorure de sodium, citrate trisodique, polysorbate 80, sucrose, tris.

OBIZUR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution injectable/500 unités par mL reconstituée avec 1 mL d'eau stérile pour injection pour usage intraveineux.

Ne pas utiliser OBIZUR

si :

- vous présentez une sensibilité majeure ou une allergie connue à des produits thérapeutiques d'origine porcine ou de hamster;
- vous présentez une hémophilie congénitale A avec inhibiteurs.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OBIZUR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques différents de l'hémophilie A acquise;
- si votre saignement est dû à une raison établie qui n'est pas corrigible;
- si vous présentez une sensibilité majeure ou une allergie connue à des produits thérapeutiques d'origine porcine ou de hamster;
- si vous avez été traité par des médicaments contre l'hémophilie dans les trois heures précédant le traitement par OBIZUR;
- si vous allaitez; on ne sait pas si OBIZUR est excrété dans le lait maternel ni s'il peut nuire au bébé;

- si vous êtes enceinte ou tentez de le devenir; on ne sait pas si OBIZUR peut nuire au fœtus.

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

Les produits suivant pourraient interagir avec OBIZUR :

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

Comment prendre OBIZUR :

Ce produit doit être administré uniquement par votre médecin.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose d'OBIZUR que vous recevrez.

La dose et la fréquence des perfusions que vous recevrez dépendront de vos taux mesurés de facteur VIII et de votre réponse clinique.

Surdosage :

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OBIZUR, 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 :

La dose dépend du jugement de votre médecin et des caractéristiques de chaque patient. Veuillez consulter la monographie du produit pour obtenir plus d'information.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OBIZUR.

Une production d'anticorps ou une augmentation du nombre d'anticorps existants dirigés contre OBIZUR est possible.

Des réactions allergiques peuvent se produire avec OBIZUR. Communiquez immédiatement avec votre médecin ou essayez de recevoir un traitement d'urgence si vous présentez une éruption cutanée ou de l'urticaire, des démangeaisons, un serrement à la gorge, une douleur ou un serrement à la poitrine, des difficultés à respirer, une sensation de tête légère, des étourdissements, des nausées ou un évanouissement.

Parmi les effets secondaires courants d'OBIZUR, notons la constipation, les faibles taux sanguins de fer, les faibles taux sanguins de potassium, la diarrhée et des résultats positifs au test de dépistage d'inhibiteurs anti-porcins.

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/medeffetcanada/declaration-effetsindesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Ce produit doit être conservé et administré par un professionnel de la santé uniquement.

Pour en savoir plus sur OBIZUR :

- 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.takeda.com/fr-ca/obizurmp, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 2023-03-09

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

TAKEDA^{MC} est une marque de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisée sous licence.