

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

RIXUBIS^{MD}

Facteur IX de coagulation recombinant (FIXr), nonacog gamma pour injection

Poudre lyophilisée, 250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 unités internationales (UI) par fiole

Injection intraveineuse

Coagulant

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

Date de l'approbation initiale :
Le 7 mai 2018

Date de révision :
Le 12 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244210

RIXUBIS^{MD} et BAXJECT^{MD} II sont des marques de commerce déposées de Baxalta Incorporated.

TAKEDA^{MC} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

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 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 modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3 Interactions médicament-comportement	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14
9.5 Interactions médicament-aliment	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1 Mode d'action.....	15
10.2 Pharmacodynamie	15
10.3 Pharmacocinétique.....	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	18

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques	21
14.2	Résultats de l'essai	21
14.4	Immunogénicité.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RIXUBIS (facteur IX de coagulation recombinant [FIXr], nonacog gamma pour injection) est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie B (défiance congénitale en facteur IX ou maladie de Christmas) pour :

- la répression des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire;
- la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de RIXUBIS ont fait l'objet d'une évaluation chez 23 enfants préalablement traités (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 14 ESSAIS CLINIQUES).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques portant sur RIXUBIS ne comprenaient pas de sujets de 65 ans ou plus. On ne sait pas s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. Comme c'est le cas pour tous les patients, il faut individualiser la posologie de chaque patient âgé.

2 CONTRE-INDICATIONS

RIXUBIS contient des traces de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). RIXUBIS est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris aux protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. L'innocuité et l'efficacité de l'administration de RIXUBIS par perfusion continue n'ont pas été établies.

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, du site et de l'étendue des saignements, ainsi que de l'état clinique du patient, de son âge et des paramètres pharmacocinétiques associés au facteur IX, comme la récupération progressive et la demi-vie.

Il convient de surveiller les patients à l'aide d'une méthode de dosage de l'activité du facteur IX pour s'assurer que le taux d'activité plasmatique désirée du facteur IX est atteint. Au besoin, ajuster la dose et la fréquence des perfusions répétées selon le cas. Une surveillance étroite du traitement substitutif est particulièrement importante dans le cas d'une intervention chirurgicale

majeure ou d'une hémorragie mettant en danger le pronostic vital du patient.

Il faut évaluer le patient pour déceler l'apparition d'inhibiteurs du facteur IX si le taux d'activité plasmatique prévue du facteur IX n'est pas atteint ou si les saignements ne sont pas maîtrisés par la dose appropriée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La concentration de facteur IX (FIXr) est indiquée en unités internationales sur chaque fiole de RIXUBIS.

La posologie de RIXUBIS peut être différente de celle des produits dérivés du plasma à base de facteur IX (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les patients qui se situent à l'extrémité inférieure de la récupération de facteur IX observée peuvent nécessiter une augmentation graduelle de la dose de RIXUBIS.

Les résultats concernant la concentration de FIX peuvent être influencés par le type de réactif de la détermination du temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) et les normes de référence utilisées dans le test; des différences atteignant 40 % ont été observées.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Méthode de calcul pour l'estimation de la première dose

Le tableau 1 fournit un guide du calcul de la dose pour le traitement des épisodes hémorragiques.

Tableau 1. Méthode de calcul de l'estimation de la première dose

Nombre requis d'unités internationales (UI) de facteur IX	=	Poids corporel (kg)	x	Augmentation de facteur IX désirée (% ou UI/dL)	x	Inverse de la récupération observée (UI/kg par UI/dL)
--	----------	----------------------------	----------	--	----------	--

Le calcul de la dose requise de RIXUBIS est basé sur des résultats empiriques voulant qu'une unité internationale de RIXUBIS par kg de poids corporel doive entraîner une augmentation du taux d'activité plasmatique circulante de facteur IX de 0,7 UI/dL (0,7 % de la normale) chez les patients de moins de 12 ans et de 0,9 UI/dL (0,9 % de la normale) (min.-max. : de 0,5 à 1,4 UI/dL) chez les patients 12 ans et plus.

Récupération progressive chez les patients préalablement traités (PPT)

On recommande de calculer la dose requise en fonction du patient à l'aide d'une série de tests de l'activité du facteur IX en raison de la grande différence de la récupération progressive d'une personne à l'autre. La dose doit être titrée d'après la réponse clinique du patient et le profil pharmacocinétique de chacun, notamment pour ce qui est de la récupération progressive et de la demi-vie.

Patients âgés de < 12 ans

Pour une récupération plasmatique progressive de 0,7 UI/dL de plasma (0,7 % de la normale), la dose est calculée comme suit :

Nombre requis d'unités internationales (UI) de facteurs IX	=	Poids corporel (kg)	x	Augmentation de facteur IX désirée (% de la normale ou UI/dL)	x	1,4 dL/kg
---	----------	----------------------------	----------	--	----------	------------------

Exemples (si on suppose que le taux de facteur IX de départ du patient est < 1 % de la normale) :

1. Une dose de 1 500 UI de RIXUBIS administrée à un patient pesant 20 kg devrait, après la

perfusion, produire une augmentation maximale de facteur IX de 1 500 UI x $\{[0,7 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]/[20 \text{ kg}]\} = 53,6 \text{ UI/dL}$ (53,6 % de la normale).

Patients âgés de ≥ 12 ans

Pour une récupération plasmatique progressive de 0,9 UI/dL (0,9 % de la normale), la dose est calculée comme suit :

Tableau 2. Calcul de l'augmentation progressive de la dose

Nombre requis d'unités internationales (UI) de facteur IX	=	Poids corporel (kg)	x	Augmentation de facteur IX désirée (% ou UI/dL)	x	1,1 dL/kg
--	---	----------------------------	---	--	---	------------------

Exemples (si on suppose que le taux de facteur IX de départ du patient est < 1 % de la normale) :

1. Une dose de 4 550 UI de RIXUBIS administrée à un patient pesant 70 kg devrait, après la perfusion, produire une augmentation maximale de facteur IX de 4 550 UI x $\{[0,9 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]/[70 \text{ kg}]\} = 59 \text{ UI/dL}$ (59 % de la normale).
2. Une augmentation maximale de 70 % est requise chez un patient de 60 kg. Dans ce cas, la dose appropriée serait de $60 \text{ kg} \times 70 \text{ UI/dL} \{[0,9 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]\} = 4 667 \text{ UI}$.

Traitement des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

Les tableaux 3 et 4, respectivement, présentent un guide posologique pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire. Il faut s'assurer que le taux d'activité du facteur IX est atteint et maintenu durant la période correspondante.

Tableau 3. Calcul de l'augmentation progressive de la dose

Types d'épisodes hémorragiques	Taux d'activité circulante de facteur IX requis (% ou UI/dL)	Intervalle posologique (heures)	Durée du traitement
Hémorragies mineures Hémarthrose sans complication, hémorragie superficielle musculaire ou des tissus mous	20-30	12-24	Traiter jusqu'à l'arrêt des saignements et le début de la guérison, soit de 1-2 jours
Hémorragies modérées Hémorragie intramusculaire ou des tissus mous avec dissection, hémorragie des muqueuses, extractions dentaires ou hématurie	25-50	12-24	Traiter jusqu'à l'arrêt des saignements et le début de la guérison, soit de 2 à 7 jours
Hémorragies majeures Hémorragie pharyngienne, hémorragie rétropharyngienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie du SNC	50-100	12-24	Traiter jusqu'à l'arrêt des saignements et le début de la guérison, soit de 7 à 10 jours

D'après Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7(6):1269-1280.

Tableau 4. Posologie pour le traitement périopératoire

Type de chirurgie	Taux d'activité circulante de facteur IX requis (% ou UI/dL)	Intervalle posologique (heures)	Durée de traitement (jours)
Mineure p. ex., l'extraction d'une dent	30-60	24	Traiter jusqu'à l'arrêt des saignements et le début de la guérison, au moins 1 jour
Majeure p. ex., intracrânienne, intra-abdominale ou intrathoracique, arthroplastie	80-100	8-24	Traiter jusqu'à l'arrêt des saignements et le début de la guérison, soit 7 à 10 jours

Une surveillance étroite du traitement substitutif est particulièrement importante dans les cas d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une hémorragie mettant en danger le pronostic vital du patient.

Prophylaxie systématique

RIXUBIS peut être administré en prophylaxie systématique pour contrer les hémorragies des patients atteints d'hémophilie B modérée ou modérément grave. La dose recommandée pour les patients préalablement traités (PPT) est de 40 à 80 UI/kg deux fois par semaine pour les patients âgés de moins de 12 ans et elle est de 40 à 60 UI/kg deux fois par semaine pour les patients âgés de plus de 12 ans. Un titrage progressif de la dose peut être nécessaire, selon la pharmacocinétique, l'âge, le schéma des saignements et l'activité physique du patient.

4.3 Reconstitution

Administrer RIXUBIS par perfusion intraveineuse (i.v.) après reconstitution.

Effectuer la reconstitution, l'administration du produit et la manipulation du dispositif d'administration et des aiguilles avec prudence. Les ponctions percutanées avec une aiguille contaminée par du sang peuvent transmettre des virus infectieux comme le VIH (sida) et l'hépatite. En cas de blessure, obtenir des soins médicaux immédiats. Placez les aiguilles dans un contenant pour les objets pointus et tranchants après chaque utilisation. Jeter tout l'équipement, y compris toute solution reconstituée de RIXUBIS, dans un contenant approprié.

RIXUBIS est une poudre lyophilisée blanche ou blanchâtre et est présenté en fioles unidoses qui contiennent les concentrations suivantes : 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI.

Chaque ensemble contient aussi 5 mL d'eau stérile pour injection et le dispositif de transfert BAXJECT II. L'activité réelle du facteur IX en unités internationales est indiquée sur l'emballage unitaire et sur l'étiquette de la fiole.

Tableau 5. Reconstitution à l'aide du dispositif BAXJECT II

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter dans la fiole	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
10 mL	5 mL	5 mL	50 UI/mL

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter dans la fiole	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
10 mL	5 mL	5 mL	100 UI/mL
10 mL	5 mL	5 mL	200 UI/mL
10 mL	5 mL	5 mL	400 UI/mL
10 mL	5 mL	5 mL	600 UI/mL

Préparation et reconstitution

Les procédures ci-dessous sont fournies à titre de directives générales pour la préparation et la reconstitution de RIXUBIS. Toujours travailler sur une surface propre et se laver les mains avant d'effectuer les procédures ci-dessous.

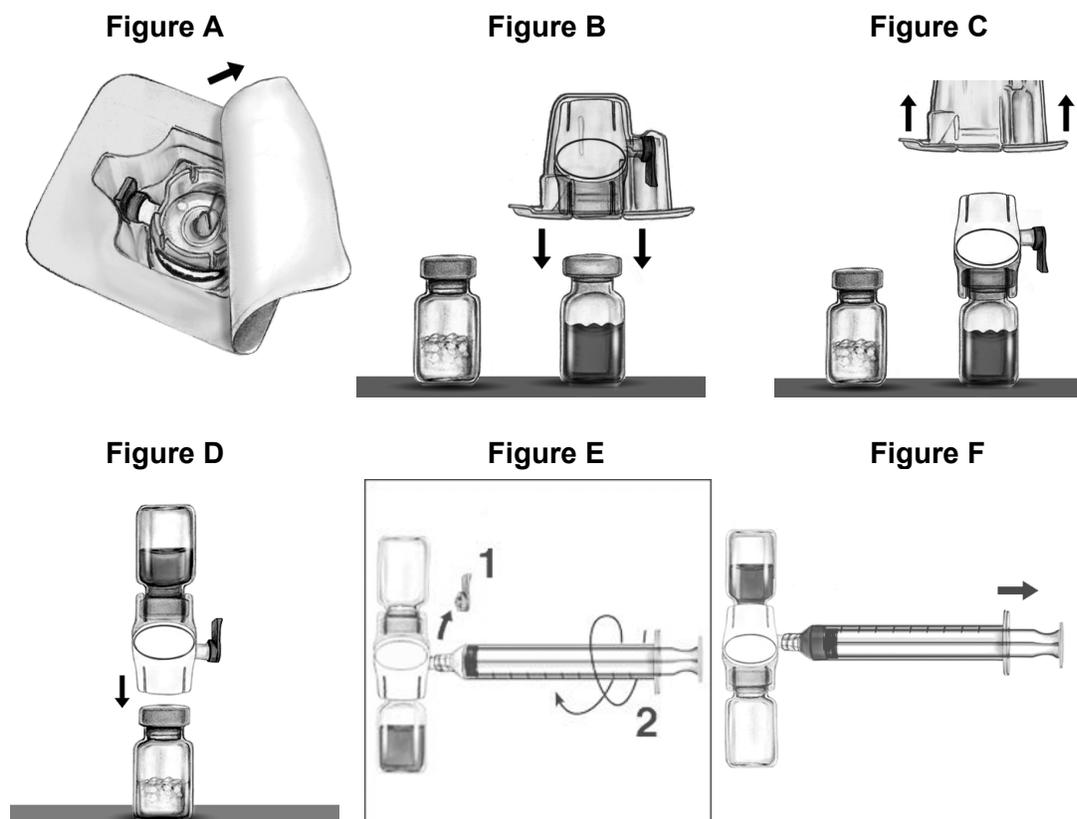
1. Utiliser une technique aseptique pendant la procédure de reconstitution.
2. Laisser la fiole de RIXUBIS (concentré en poudre lyophilisée) et l'eau stérile pour injection, USP (diluant), atteindre la température ambiante.
3. Retirer les capuchons du concentré de facteur et des fioles de diluant.
4. Nettoyer les bouchons avec une solution germicide et laisser sécher avant d'utiliser. Placer les fioles sur une surface plane.
5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure A). **Ne pas retirer le dispositif BAXJECT II de son emballage. Le dispositif BAXJECT II ne doit être utilisé qu'avec une seule fiole de RIXUBIS et de l'eau stérile pour injection, USP. Autrement dit, la reconstitution et l'aspiration d'une seconde fiole dans la seringue nécessitent un second dispositif BAXJECT II.**
6. Retourner l'emballage. Insérer complètement le perforateur 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 et tirer pour enlever l'emballage (figure C). **Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.** Ne pas toucher le perforateur de plastique blanc exposé.
8. Retourner le dispositif de façon à ce que la fiole de diluant soit au-dessus du dispositif. Insérer rapidement le perforateur en plastique blanc complètement au centre du bouchon de la fiole de RIXUBIS en exerçant une pression verticale (figure D). Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole RIXUBIS.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète du concentré RIXUBIS. **Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.** Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

4.4 Administration

Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution seulement.

- **L'innocuité et l'efficacité de l'administration de RIXUBIS par perfusion continue n'ont pas été établies. Ne pas administrer RIXUBIS par perfusion continue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**
- Instaurer le traitement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- Chaque fois que la solution et le contenant le permettent, inspecter visuellement les médicaments destinés à la voie parentérale, à la recherche de particules et de décoloration, avant leur administration. La solution doit être limpide et incolore. Si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser la solution et en aviser Takeda immédiatement.
 - RIXUBIS doit être administré à température ambiante dans les trois heures suivant la reconstitution. Mettre au rebut tout produit inutilisé.
 - Employer uniquement une seringue en plastique pour administrer ce médicament.
1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II. Fixer la seringue au dispositif BAXJECT II (figure E). **Ne pas injecter d'air.**
 2. Retourner le dispositif (la fiole de concentré de facteur 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 d'un bolus**. Si un patient doit recevoir plus d'une fiole de RIXUBIS, le contenu de plusieurs fioles peut être aspiré dans la même seringue.
 4. Débit de perfusion maximal de 10 mL/min.



5 SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'a été signalé. Comme c'est le cas pour les autres produits de

la même classe, un surdosage peut augmenter le risque d'accidents thrombotiques et thromboemboliques (p. ex., coagulation intravasculaire disséminée [CID], embolie pulmonaire, thrombose veineuse et thrombose artérielle).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 6. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour injection intraveineuse/250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 unités internationales (UI) par fiole reconstituée dans 5 mL d'eau pour injection.	Chlorure de calcium, L-histidine, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose

RIXUBIS est présenté en fioles unidoses qui contiennent les concentrations suivantes : 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI.

Chaque ensemble contient aussi 5 mL d'eau stérile pour injection et le dispositif de transfert BAXJECT II. L'activité réelle du facteur IX en unités internationales est indiquée sur l'emballage unitaire et sur l'étiquette de la fiole.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été signalées avec les produits à base de facteur IX. Les patients et les personnes qui les soignent doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité. Il faut prévenir les patients de cesser immédiatement l'utilisation du produit et de communiquer avec leur médecin si ces symptômes surviennent. Le risque est le plus élevé durant les premières phases de l'exposition initiale aux concentrés de facteur IX chez des patients naïfs, notamment les patients présentant un risque élevé de mutations génétiques. Les premiers signes de l'anaphylaxie ou de réactions allergiques incluent : œdème de Quincke, oppression thoracique, hypotension, léthargie, nausées, vomissements, paresthésie, agitation, respiration sifflante et dyspnée.

Dans certains cas, ces réactions ont dégénéré en anaphylaxie grave. En cas de choc, les procédures médicales habituelles pour le traitement des chocs doivent être mises en place. En cas de réactions allergiques graves, d'autres mesures hémostatiques doivent être envisagées. Cesser l'administration et instaurer le traitement approprié pour les réactions de type allergique ou anaphylactique.

On a signalé dans la documentation médicale une association entre l'occurrence d'un inhibiteur contre le facteur IX et des réactions allergiques. C'est pourquoi il convient de rechercher chez les patients présentant des réactions allergiques la présence éventuelle d'inhibiteurs.

RIXUBIS contient des traces de protéines de hamster (CHO). Une hypersensibilité à ces protéines mammaires non humaines peut se manifester chez les patients traités par ce produit.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de troubles thrombotiques chez des patients auxquels on administrait une perfusion continue d'autres produits à base de facteur IX par un cathéter veineux central, y compris le syndrome, potentiellement mortel, de la veine cave supérieure chez les nouveau-nés gravement malades.

Inhibiteurs

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur IX peuvent apparaître chez les patients atteints d'hémophilie B. Les patients traités par RIXUBIS doivent être régulièrement évalués pour détecter l'apparition d'inhibiteurs contre le facteur IX par des observations cliniques et des épreuves de laboratoire appropriées. Si le taux d'activité prévu du facteur IX dans le plasma n'est pas atteint ou si les saignements ne sont pas maîtrisés avec la dose prévue, un test qui mesure la concentration d'inhibiteurs contre le facteur IX doit être effectué.

Dans le cas où un patient développe un inhibiteur, il est recommandé de faire appel à un centre spécialisé dans l'hémophilie.

Chez les patients ayant un titre élevé d'inhibiteurs de facteur IX, il est possible que le traitement par RIXUBIS ne soit pas efficace; d'autres options thérapeutiques devraient alors être envisagées.

Les patients porteurs d'inhibiteurs contre le facteur IX courent un risque accru de réactions d'hypersensibilité grave ou d'anaphylaxie s'ils sont à nouveau exposés au facteur IX.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il convient de surveiller les taux d'activité du facteur IX en utilisant le test approprié d'activité du facteur IX, p. ex., un test de coagulation à phase unique, pour confirmer qu'un niveau adéquat de facteur IX a été atteint et maintenu, lorsque cela est indiqué sur le plan clinique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Au besoin, il faudra ajuster la dose et la fréquence des perfusions répétées, le cas échéant.

Surveiller l'apparition d'inhibiteurs si le niveau prévu d'activité du facteur IX dans le plasma n'est pas atteint ou si les saignements ne sont pas maîtrisés par la dose recommandée de RIXUBIS. Les tests utilisés pour déterminer si des inhibiteurs du facteur IX sont présents doivent être titrés en unités Bethesda.

Rénal

Syndrome néphrotique

Un syndrome néphrotique a été signalé à la suite d'une tentative d'induction d'une immunotolérance par des produits à base de facteur IX chez des patients atteints d'hémophilie B porteurs d'inhibiteurs. L'innocuité et l'efficacité de RIXUBIS employé pour induire une immunotolérance n'ont pas été établies.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Il n'existe pas d'information au sujet des effets de RIXUBIS sur la fécondité.

- **Risque tératogène**

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de RIXUBIS chez les femmes enceintes (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

Complications thromboemboliques

L'utilisation de produits à base de facteur IX a été associée à un risque de complications thromboemboliques (p. ex., embolie pulmonaire, thrombose veineuse, thrombose artérielle, thrombose de l'artère cérébrale, obstruction de la veine cave supérieure). Les produits à base de facteur IX pourraient être dangereux pour les patients qui souffrent de coagulation intravasculaire disséminée (CID) ainsi que pour les patients qui présentent des signes de fibrinolyse.

Une surveillance clinique pour déceler les premiers signes de coagulopathie thrombotique ou de consommation doit être instaurée avec les tests biologiques appropriés, notamment en cas d'administration de RIXUBIS à des patients atteints de maladie hépatique, en période péri ou postopératoire, aux nouveau-nés ou aux patients courant un risque de CID ou d'accidents thrombotiques.

Chez les patients atteints de CID ou courant un risque de CID ou d'accidents thromboemboliques, il convient de soigneusement évaluer les bienfaits du traitement par RIXUBIS par rapport au risque de complications.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données quant à l'utilisation de RIXUBIS chez les femmes enceintes. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et seulement prescrire RIXUBIS en cas de nécessité absolue.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données quant à l'utilisation de RIXUBIS chez les femmes qui allaitent. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et seulement prescrire RIXUBIS en cas de nécessité absolue.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de RIXUBIS ont fait l'objet d'une évaluation chez 23 enfants préalablement traités.

Le taux de récupération progressive observé était de 22 % inférieur chez les enfants (de moins de 12 ans) et une modification posologique s'imposait (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le taux de récupération progressive moyen (en [UI/dL]/[UI/kg]) lors de l'évaluation pharmacocinétique initiale était de 0,67 (\pm 0,16) chez les sujets des deux cohortes d'âge, avec des valeurs plus faibles dans la cohorte d'âge plus jeune ($0,59 \pm 0,13$), et des valeurs plus élevées dans la cohorte d'âge plus âgée ($0,73 \pm 0,16$). La clairance était supérieure dans la cohorte d'âge plus jeune, avec une clairance moyenne de $10,6 \pm 1,7$ mL/(kg.h) (médiane : 10,5; min.-max. : 8,1-14,4) dans la cohorte des

moins de 6 ans comparativement à une clairance moyenne de $8,7 \pm 1,2$ mL/(kg.h) (médiane : 8,6; min.-max. : 6,9-10,8) dans la cohorte des enfants de 6 à moins de 12 ans.

Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, pour en savoir plus sur la prophylaxie et le contrôle des saignements chez les patients de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques portant sur RIXUBIS ne comprenaient pas de sujets de 65 ans ou plus. On ne sait pas s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. Comme c'est le cas pour tous les patients, il faut individualiser la posologie de chaque patient âgé. Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La présence d'anticorps de spécificité indéterminée (compte tenu de la variabilité des tests) au FIX ou à la furine, la dysgueusie et des douleurs aux extrémités sont les effets indésirables les plus communément observés lors des essais cliniques portant sur RIXUBIS, observés chez >1 % des participants aux essais cliniques. Pour le Sommaire des effets indésirables, voir le tableau 7.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Pendant le développement clinique, dans une étude combinée, 99 patients masculins préalablement traités (PPT), exposés à un concentré de facteur IX pendant ≥ 150 jours, ont reçu au moins une perfusion de RIXUBIS, soit pour le traitement sur demande des épisodes hémorragiques, dans le cadre de la prise en charge en période périopératoire d'interventions chirurgicales, dentaires ou autres procédures invasives majeures et mineures, pour la prophylaxie systématique ou pour l'évaluation du profil pharmacocinétique de RIXUBIS. Onze sujets (11,1 %) étaient âgés de < 6 ans, 12 sujets (12,1 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans, 3 sujets (3,0 %) étaient des adolescents (12 à < 16 ans) et 73 sujets (73,7 %) étaient des adultes (16 ans et plus). Les sujets traités ont reçu un total de 14 018 perfusions avec une médiane de 163 perfusions de RIXUBIS (allant de 8 à 327 perfusions) et une médiane de 156 journées d'exposition (allant de 8 à 316 jours).

Au total, 337 effets indésirables ont été signalés chez 80 des 99 sujets (80,8 %).

Le tableau 7 présente les effets indésirables survenus chez > 1 % des sujets.

Tableau 7. Sommaire des effets indésirables

Classification par système organique	Effets	Nombre d'EI (n)	Nombre de sujets n = 99 n (%)	Pourcentage par perfusion n = 14 018
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	2	1 (1,01 %)	0,014 %
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Douleurs aux extrémités	1	1 (1,01 %)	0,007 %
Investigations	Test positif de détection des anticorps à la furine	2	2 (2,02 %)	0,014 %

* Voir 14.4 Immunogénicité

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (notamment avec des symptômes comme la dyspnée et le prurit)

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané : urticaire, éruption cutanée

Les catégories suivantes d'effets indésirables ont été observées avec un autre facteur IX recombinant : récupération insuffisante du facteur IX, apparition d'inhibiteurs, anaphylaxie, œdème de Quincke, hypotension et thrombose.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec des comportements n'ont pas été établies.

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

RIXUBIS remplace temporairement le facteur de coagulation IX manquant nécessaire pour une hémostasie efficace. Le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) est plus long chez les personnes atteintes d'hémophilie B. Le traitement par un concentré de facteur IX peut normaliser le TTPa en remplaçant temporairement le facteur IX.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration de RIXUBIS augmente le taux plasmatique de facteur IX et, par conséquent, corrige temporairement le défaut de coagulation chez ces patients en augmentant le TTPa.

10.3 Pharmacocinétique

PPT de ≥ 12 ans

Une étude croisée, randomisée, à l'insu, contrôlée, visant à comparer la pharmacocinétique de RIXUBIS et d'un autre produit commercial de concentré de facteur IX recombinant a été effectuée chez des sujets sans saignements (≥ 15 ans). Les sujets ont reçu l'un ou l'autre des produits par perfusion intraveineuse. La marge posologique de RIXUBIS et de l'autre produit de facteur IX recombinant était de 71,27 à 79,38 UI/kg et de 70,12 à 80 UI/kg respectivement. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à partir de mesures de l'activité du facteur IX provenant d'échantillons sanguins obtenus jusqu'à 72 heures après chaque perfusion.

L'évaluation pharmacocinétique de RIXUBIS a été répétée par une étude non contrôlée et ouverte portant sur RIXUBIS chez des sujets qui ont participé à l'étude initiale et qui ont reçu RIXUBIS pendant 26 ± 1 (moyenne \pm ÉT) semaines en prophylaxie et qui ont accumulé une exposition d'au moins 30 jours à RIXUBIS. La marge posologique de RIXUBIS dans la réplique de l'étude de pharmacocinétique était de 64,48 à 79,18 UI/kg.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les sujets pouvant être évalués (analyse par protocole) sont présentés au tableau 8. D'après l'ASC, RIXUBIS est équivalent à un autre produit de facteur IX recombinant.

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques de RIXUBIS après une seule répétition de la dose (≥ 12 ans)

Paramètre	Étude croisée initiale (n = 25)	Répétition de l'évaluation (n = 23)
ASC_{0-inf} (UI·h/dL) ^a Moyenne (ÉT) Min.; max.	1 207 (242) 850; 1 710	1 305 (300) 838; 1 864
Taux de récupération progressive ajusté à la C_{max} (UI/dL : UI/kg) ^b Moyenne (ÉT) Min.; max.	0,87 (0,22) 0,53; 1,35	0,95 (0,25) 0,52; 1,38
Demi-vie (heures) Moyenne (ÉT) Min.; max.	26,7 (9,6) 15,8; 52,3	25,4 (6,9) 16,2; 42,2
C_{max} (UI/dL) Moyenne \pm ÉT Min.; max.	66,2 (15,8) 41,7; 100,3	72,7 (19,7) 38,5; 106,3

Paramètre	Étude croisée initiale (n = 25)	Répétition de l'évaluation (n = 23)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne ± ÉT Min.; max.	30,8 (7,3) 22,3; 47,8	29,9 (4,2) 21,3; 37,5
V_{ss}^c (mL/kg) Moyenne (ÉT) Min.; max.	201,9 (77,4) 110,0; 394,0	178,6 (45,2) 112,0; 272,0
Clairance [mL/(kg·h)] Moyenne (ÉT) Min.; max.	6,4 (1,3) 4,3; 9,1	6,0 (1,5) 4,1; 9,5
<p>^a Aire sous la courbe de temps de concentration du plasma du moment 0 jusqu'à l'infini après la perfusion.</p> <p>^b Calculé comme suit (C_{max} – taux initial de facteur IX) divisé par la dose en UI/kg, où C_{max} correspond au taux maximal de facteur IX après la perfusion.</p> <p>^c Volume de distribution à l'état stationnaire.</p>		

Des données provenant de PPT qui ont été soumises à de multiples évaluations de la récupération in vivo sur une période allant jusqu'à 26 semaines ont démontré une augmentation moyenne constante de la récupération du facteur IX au fil du temps.

La récupération progressive dans les 30 minutes suivant la perfusion a été évaluée chez tous les sujets de l'étude combinée au Jour 1, lors de leurs rendez-vous aux 5^e, 13^e et 26^e semaines, et au moment de la conclusion ou de la fin de l'étude, si cela ne coïncidait pas avec le rendez-vous de la 26^e semaine. Les données démontrent que la récupération progressive est constante au fil du temps (tableau 9).

Tableau 9. Récupération progressive dans les 30 minutes suivant la perfusion de RIXUBIS (≥ 12 ans)

	Exposition Jour 1 (N=73)	Semaine 5 (N=71)	Semaine 13 (N=68)	Semaine 26 (N=55)	À la fin de l'étude ^b (N=23)
Récupération progressive dans les 30 minutes suivant la perfusion (IU/dL : IU/kg) ^a Moyenne ± ÉT Min.; max.	0,79 ± 0,20 0,78 (0,26- 1,35)	0,83 ± 0,21 0,79 (0,46- 1,48)	0,85 ± 0,25 0,83 (0,14- 1,47)	0,89 ± 0,12 0,88 (0,52- 1,29)	0,87 ± 0,20 0,89 (0,52- 1,32)
<p>^a Calculé comme suit (C_{30 min} – taux initial de facteur IX) divisé par la dose en UI/kg, où C_{30 min} représente la mesure du facteur IX 30 minutes après la perfusion.</p> <p>^b Si cela ne coïncide pas avec le rendez-vous de la 26^e semaine.</p>					

PPT âgés de moins de 12 ans

Vingt-trois sujets de sexe masculin ont été soumis à une évaluation pharmacocinétique de RIXUBIS dans le cadre d'un essai combiné mené chez les enfants (moins de 6 ans et 6 à moins de 12 ans). La dose moyenne (± ÉT) et la dose médiane étaient de 75,5 ± 3,0 et de 75,3 UI/kg, respectivement (min.-max. : de 70,0 à 83,6 UI/kg). Un modèle mixte non linéaire (population de l'évaluation pharmacocinétique) a été utilisé pour calculer les paramètres pharmacocinétiques à partir de mesures de l'activité du facteur IX provenant d'échantillons sanguins obtenus jusqu'à

60 heures après la perfusion. Les paramètres pharmacocinétiques pour tous les sujets sont présentés au tableau 10.

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques pour les PPT

Paramètre	≥ 12 ans ^a (n = 25)	6 à < 12 ans (n = 12)	< 6 ans (n = 11)
ASC _{0-inf} (UI • h/dL) ^a			
Moyenne ± ÉT	1 185 ± 273	886 ± 134	724 ± 119
Médiane (min.-max.)	1 197 (783-1 780)	864 (730-1 138)	717 (488-947)
Demi-vie (h)			
Moyenne ± ÉT	25,7 ± 1,5	23,2 ± 1,6	27,7 ± 2,7
Médiane (min.-max.)	25,6 (22,8-29,0)	22,6 (21,8-27,4)	27,3 (24,0-32,2)
Temps de séjour moyen (h)			
Moyenne ± ÉT	30,2 ± 2,2	25,3 ± 1,8	30,6 ± 3,3
Médiane (min.-max.)	30,3 (25,9-33,9)	24,7 (23,7-30,3)	30,1 (26,2-36,2)
V _{ss} ^b (mL/kg)			
Moyenne ± ÉT	201,5 ± 47,2	220,9 ± 31,7	322,5 ± 52,3
Médiane (min.-max.)	190,2 (138-300)	218,5 (169,9-270,1)	315,7 (264,7-441,5)
Clairance (mL/[kg • h])			
Moyenne ± ÉT	6,7 ± 1,5	8,7 ± 1,2	10,6 ± 1,7
Médiane (min.-max.)	6,43 (4,1-9,9)	8,6 (6,9-10,8)	10,5 (8,1-14,4)

^a Un modèle mixte non linéaire (population de l'évaluation pharmacocinétique) a été appliqué sur les 4 échantillons sanguins réduits (30 min, 6 h, 24 h et 60 h).

^b Volume de distribution à l'état stationnaire.

La récupération progressive dans les 30 minutes suivant la perfusion a été déterminée chez tous les sujets de l'étude combinée au Jour 1 d'exposition, lors de leurs rendez-vous aux 5^e, 13^e et 26^e semaines, et au moment de la conclusion ou de la fin de l'étude, si cela ne coïncidait pas avec le rendez-vous de la 26^e semaine. Les données démontrent que la récupération progressive est constante au fil du temps dans tous les groupes d'âge pédiatrique (voir tableaux 11 et 12).

Tableau 11. Récupération progressive dans les 30 minutes suivant la perfusion de RIXUBIS (< 6 ans)

Récupération progressive 30 min après la perfusion	Pharmacocinétique (Exposition au jour 1) (n = 10)	Semaine 5 (n = 11)	Semaine 13 (n = 10)	Semaine 26 (n = 10)
(UI/dL ÷ UI/kg) ^a				
Moyenne ± ÉT	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Médiane (min.-max.)	0,59 (0,31-0,75)	0,6 (0,49-0,80)	0,66 (0,51-0,84)	0,61 (0,51-0,84)

^a Calculé comme suit (C_{30 min} – taux initial de facteur IX) divisé par la dose en UI/kg, où C_{30 min} représente la mesure du facteur IX 30 minutes après la perfusion.

Tableau 12. Récupération progressive dans les 30 minutes suivant la perfusion de RIXUBIS (6 à < 12 ans)

Récupération progressive 30 min après la perfusion	Pharmacocinétique (Exposition au jour 1) (n = 12)	Semaine 5 (n = 12)	Semaine 13 (n = 11)	Semaine 26 (n = 11)
(UI/dL ÷ UI/kg) ^a				
Moyenne ± ÉT	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Médiane (min.-max.)	0,71 (0,51-1,00)	0,7 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)

^a Calculé comme suit (C_{30 min} – taux initial de facteur IX) divisé par la dose en UI/kg, où C_{30 min} représente la mesure du facteur IX 30 minutes après la perfusion.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Température de réfrigération : de 2 à 8 °C (de 35 à 46 °F) pendant un maximum de 36 mois ou
- La température ambiante ne doit pas dépasser 30 °C (86 °F) pendant un maximum de 36 mois.
- Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur la boîte ou sur la fiole.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Inspecter les médicaments pour administration par voie parentérale afin de déceler toute particule ou altération de la couleur avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. La solution doit être limpide et incolore. Sinon, ne pas utiliser la solution et en aviser Takeda immédiatement.

RIXUBIS doit être reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie. Administrer RIXUBIS dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ce produit ne doit pas être administré en même temps que d'autres produits médicamenteux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

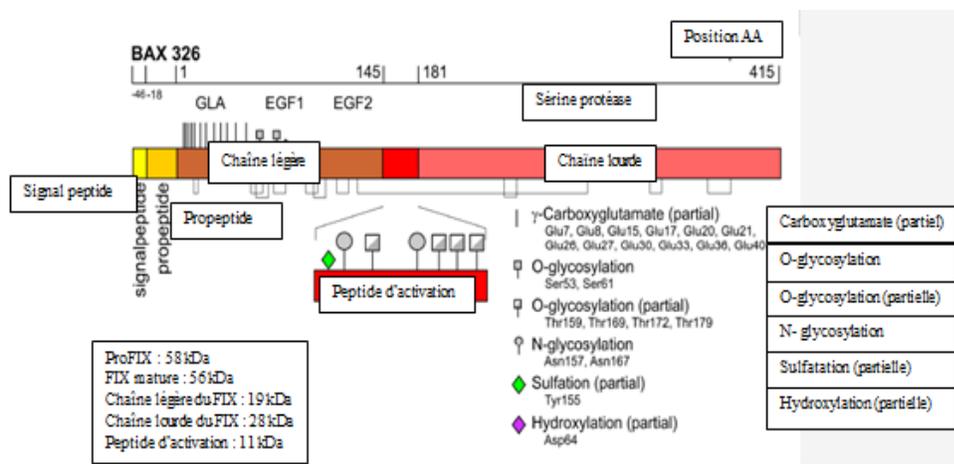
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Facteur IX de coagulation recombinant (FIXr), nonacog gamma

Nom chimique : Facteur IX de coagulation recombinant (FIXr), nonacog gamma

Formule et masse moléculaire : La formule moléculaire de la chaîne principale de peptide du FVIIa, y compris les 12 résidus Gla et les 11 liaisons disulfure est : $C_{2053}H_{3114}N_{558}O_{665}S_{25}$. La masse moléculaire moyenne théorique de la chaîne principale du facteur IX mature selon la formule ci-dessus est de 47 054 d.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : RIXUBIS est synthétisé au cours de la production de cellules CHO en tant que chaîne polypeptidique individuelle et sécrété sous forme mature de 415 acides aminés dans un milieu de fermentation. La molécule est composée de plusieurs domaines fonctionnels discrets, dont un domaine Gla, deux domaines de facteurs de croissance épidermique, un domaine du peptide d'activation et un domaine catalytique. Comme pour les autres protéines qui sont vitamine K dépendantes, RIXUBIS subit plusieurs modifications post-traductionnelles avant la sécrétion (clivage de la séquence de tête prépro, glycosylation, gamma-carboxylation, sulfatation et hydroxylation partielles).

Norme pharmaceutique : La concentration (en unités internationales, UI) est déterminée par un test de coagulation in vitro à phase unique basé sur l'étalon international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les concentrés de facteur IX. Une unité internationale correspond à l'activité du facteur IX dans un millilitre de plasma humain normal provenant d'un groupe de donneurs. L'activité spécifique de RIXUBIS est supérieure ou égale à 200 UI par milligramme de protéine.

Caractéristiques du produit

RIXUBIS (concentré de facteur IX recombinant [FIXr]) est une protéine purifiée produite par une technique de l'ADN recombinant. La séquence des acides aminés est identique à la forme allélique A1a148 du facteur IX dérivé du plasma et ses caractéristiques fonctionnelles et structurelles sont semblables à celles du facteur IX endogène. RIXUBIS est fabriqué par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois (CHO) ayant fait l'objet d'une caractérisation complète. Aucune protéine humaine ou animale n'est ajoutée pendant l'une ou l'autre des étapes de la fabrication ou de la formulation de RIXUBIS.

RIXUBIS n'est pas dérivé de sang ou de plasma humain et sa fabrication ne comprend aucun adjuvant d'origine humaine ou animale. RIXUBIS ne contient pas d'agents de conservation.

Les cellules CHO sécrètent le facteur IX recombinant dans un milieu de culture cellulaire bien défini qui ne contient pas de protéines dérivées de sources humaines ou animales ni d'hormones. De plus, le facteur IX recombinant est purifié par un processus de purification par chromatographie n'utilisant pas d'anticorps monoclonaux. Ce processus comprend des étapes validées d'inactivation/de suppression virale, notamment un traitement par solvant/détergent (S/D) et une nanofiltration 15 nm. Le traitement par S/D peut inactiver des virus à enveloppe lipidique, tandis que l'étape de la nanofiltration peut supprimer les virus avec et sans enveloppe lipidique. L'électrophorèse de RIXUBIS sur gel de polyacrylamide en présence de SDS montre qu'il est essentiellement composé d'un seul constituant.

RIXUBIS est une préparation lyophilisée, apyrogène et stérile, sous forme de poudre.

RIXUBIS est conçu pour perfusion intraveineuse (i.v.). Il est offert en fioles unidoses renfermant la quantité d'activité du facteur IX indiquée sur l'étiquette et exprimée en UI. La préactivation du facteur IX, le pourcentage de FIXa/FIX tel que mesuré par des tests d'activité biologique, est de $\leq 0,10$ %. Chaque fiole renferme une concentration nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI de concentré de facteur IX (de coagulation) recombinant. Après reconstitution du médicament lyophilisé, les concentrations des excipients sont les suivantes : 20 mM de L-histidine, 60 mM de chlorure de sodium, 4 mM de chlorure de calcium, 110 mM de mannitol, 35 mM de saccharose, 0,005 % de polysorbate 80. Toutes les solutions reconstituées de concentrations différentes devraient être limpides et incolores.

Inactivation des virus

Trois barrières ont été introduites dans la fabrication du FIXr afin de prévenir la contamination du produit final par des virus : 1) tests sur le vrac provenant de cultures cellulaires pour détecter la présence de virus fortuits, 2) étape du traitement par solvant/détergent (S/D) utilisée au cours du processus de purification de la substance médicamenteuse en vrac du FIXr et 3) étape de nanofiltration 15 nm. Le traitement par S/D et la nanofiltration sont des étapes dédiées et efficaces d'inactivation/de suppression virale et elles ont été mises en place pour accorder au produit final une marge d'innocuité additionnelle. Une inactivation complète, inférieure aux limites de détection des tests, a été observée durant le traitement par S/D des trois différents modèles de virus enveloppés (c'est-à-dire X-MuLV, BVD, VPR). Il a été démontré que l'étape de la nanofiltration du FIXr éliminait efficacement les virus à enveloppe (c'est-à-dire X-MuLV et BVD) et dépourvus d'enveloppe (c'est-à-dire MVM et réovirus-3) du produit.

Dans l'ensemble, les marges d'innocuité en ce qui a trait aux virus fortuits sont excellentes.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques

Prophylaxie et contrôle des saignements chez les PPT de 12 ans et plus

L'efficacité de RIXUBIS a été évaluée lors d'une étude prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique et combinée qui a été menée à terme, à laquelle un total de 73 PPT (hommes) âgés de 12 à 65 ans ont reçu RIXUBIS soit dans le cadre d'un traitement prophylactique ou d'un traitement sur demande. De plus, une étude prospective, ouverte, non contrôlée et multicentrique pendant laquelle 30 PPT ayant subi une chirurgie mineure ou majeure ont reçu RIXUBIS pour la prise en charge périopératoire a été complétée. Les PPT sont des sujets qui sont exposés à des produits renfermant le facteur IX pendant une durée de ≥ 150 jours. Tous les sujets sont atteints d'hémophilie B grave (taux de facteur IX de $< 1\%$) ou modérément grave (taux de facteur IX de $\leq 2\%$). Les sujets avec des antécédents ou avec un inhibiteur décelable contre le FIX $\geq 0,6$ UB, des antécédents de réaction allergique grave à la suite de l'exposition au FIX, des signes d'une maladie hépatique chronique grave (RIN $> 1,4$), une détérioration de la fonction rénale, une numérotation des lymphocytes T-CD4 < 200 cellules/mm³ ou tout effet hémostatique autre que l'hémophilie B ont été exclus de la participation. La majorité des sujets (88 %) avaient une arthropathie au moment du dépistage et des articulations cibles (66 %).

14.2 Résultats de l'essai

Prophylaxie systématique

Cinquante-neuf (59) PPT ont reçu RIXUBIS en prophylaxie. Cinquante-six (56) de ces PPT qui ont reçu le produit pendant au moins 3 mois ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité en prophylaxie (tableau 13). Le traitement préventif était composé de 40 à 60 unités internationales/kg de RIXUBIS deux fois par semaine. Le taux annualisé d'hémorragies (TAH) médian était de 4,3 pour tous les saignements, de 1,7 pour les saignements spontanés et de 2,9 pour les saignements articulaires (tableau 14). Le TAH total médian était de 2,0 (min.-max. : de 0 à 23,4).

Tableau 13. Efficacité de la prophylaxie par RIXUBIS chez 56 PPT avec ≥ 3 mois d'exposition à RIXUBIS (âgés de ≥ 12 ans)

Durée du traitement (mois) Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	6,0 \pm 0,65 6,0 (5,4-9,1)
Nombre de perfusions par semaine* Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	1,8 \pm 0,11 1,8 (1,5-1,9)
Dose par perfusion (UI/kg) Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	49,4 \pm 4,92 50,5 (40,0-62,8)
Taux annualisé d'hémorragie (TAH) Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	4,3 \pm 5,80 2,0 (0,0-23,4)
TAH pour les saignements articulaires Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	2,9 \pm 4,25 0,0 (0,0-21,5)

TAH pour les saignements spontanés	
Moyenne ± ÉT	1,7 ± 3,26
Médiane (min.-max.)	0,0 (0,0-15,6)
Sujets sans épisodes hémorragiques	
% (n)	42,9 % (24)
Nombre de journées d'exposition des sujets	
Moyenne ± ÉT	56,3 ± 7,2
Médiane (min.-max.)	54,0 (50-83)

* Traitement préventif par 40 à 60 UI/kg RIXUBIS deux fois par semaine. Possibilité d'augmentation de la dose individuelle jusqu'à 75 UI/kg deux fois par semaine.

Traitement sur demande

Quatorze (14) autres PPT d'une cohorte traitée sur demande ont reçu RIXUBIS pour le traitement des épisodes hémorragiques seulement. Les sujets dans cette cohorte devaient avoir au moins 12 épisodes hémorragiques documentés et ayant nécessité un traitement au cours des 12 mois précédant l'inscription. La durée moyenne du traitement était de $3,5 \pm 1,00$ mois (médiane de 3,4; min.-max. : de 1,2 à 5,1 mois) et le taux annualisé d'hémorragies (TAH) moyen était de $33,9 \pm 17,37$ avec une médiane de 27,0 (min.-max. : de 12,9 à 73,1).

Traitement des épisodes hémorragiques chez les PPT âgés de ≥ 12 ans

Au total, 249 épisodes hémorragiques ont été traités par RIXUBIS; 115 saignements sont survenus chez des sujets qui ont eu des métrorragies pendant un traitement par prophylaxie et 134 saignements sont survenus chez ceux qui ont reçu un traitement sur demande seulement. Il y a eu 197 saignements articulaires et 52 saignements non articulaires (tissus mous, muscles, cavité corporelle ou intracrânienne, autre). Des 249 épisodes hémorragiques, 163 ont été modérés, 71 ont été mineurs et 15 ont été importants. Le traitement a été individualisé d'après la sévérité, la cause et le site de l'hémorragie. Des 249 épisodes hémorragiques, la majorité (211; 84,7 %) a été traitée par 1-2 perfusions.

L'efficacité hémostatique à la fin du traitement a été cotée excellente (soulagement complet de la douleur et éradication des signes objectifs de l'hémorragie après une seule perfusion; aucune perfusion additionnelle requise pour la maîtrise des saignements) ou satisfaisante (soulagement certain de la douleur et/ou atténuation des signes de saignements après une seule perfusion, nécessitant possiblement plus d'une perfusion pour une résolution complète) dans 96 % de tous les épisodes hémorragiques traités.

Prophylaxie et contrôle des saignements chez les PPT de moins de 12 ans

L'efficacité de RIXUBIS a été évaluée lors d'une étude clinique, à laquelle un total de 23 PPT (de sexe masculin) âgés de 1,8 à 11,8 ans (âge médian de 7,10 ans) avec 11 sujets de moins de 6 ans ont reçu RIXUBIS pour une prophylaxie et un contrôle des épisodes hémorragiques. Les PPT sont des sujets qui sont exposés à un produit renfermant le facteur IX pendant ≥ 150 jours pour les sujets âgés de 6 à moins de 12 ans et pendant ≥ 50 jours pour les sujets âgés de moins de 6 ans. Tous les sujets étaient atteints d'hémophilie B grave (taux de facteur IX de < 1 %) ou modérément grave (taux de facteur IX de ≤ 2 %). Les sujets avec des antécédents ou avec un inhibiteur décelable contre le FIX $\geq 0,6$ UB, des antécédents de réaction allergique grave à la suite de l'exposition au FIX, des signes d'une maladie hépatique chronique grave (RIN $> 1,4$), une détérioration de la fonction rénale, une numération des lymphocytes T-CD4 < 200 cellules/mm³ ou tout effet hémostatique autre que l'hémophilie B ont été exclus de la participation. Les 23 sujets avaient reçu un traitement prophylactique par RIXUBIS pendant au moins 3 mois et ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité en prophylaxie (voir le tableau 14). Le TAH a diminué ou avoisinait zéro chez 15 sujets sur 23, et a

augmenté chez 8 sujets sur 23. Le TAH moyen chez les 23 sujets était de 2,7 (\pm 3,14) (moyenne : 2,0; min.-max. : 0,0-10,8).

Tableau 14. Efficacité de la prophylaxie par RIXUBIS chez 23 PPT avec 6 mois d'exposition à RIXUBIS (âgés de < 12 ans)

Durée du traitement (mois) Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	5,98 (0,712) 5,95 (3,3-7,7)
Nombre de perfusions par semaine* Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	1,97 (0,082) 1,97 (1,8-2,2)
Dose par perfusion (UI/kg) Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	56,25 (8,341) 55,63 (43,0-75,5)
Taux annualisé d'hémorragie (TAH) Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	2,7 \pm 3,14 2,0 (0,0-10,8)
TAH pour les saignements articulaires Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	0,8 \pm 1,76 0,0 (0,0-7,2)
TAH pour les saignements spontanés Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	0,2 \pm 0,66 0,0 (0,0-2,0)
Sujets sans épisodes hémorragiques % (n)	39,1 % (9)
Nombre de journées d'exposition des sujets Moyenne \pm ÉT Médiane (min.-max.)	53,6 (6,11) 53,0 (35-70)

* Le traitement préventif était composé de 40 à 60 unités internationales/kg de RIXUBIS deux fois par semaine.

Traitement des épisodes hémorragiques chez les PPT de moins de 12 ans

Au total, 26 épisodes hémorragiques ont été traités par RIXUBIS, dont 23 saignements étaient imputables à une blessure, 2 étaient des saignements spontanés et 1 d'origine inconnue, 19 étaient des saignements non articulaires (tissus mous, muscles, cavité corporelle ou intracrânienne et autre) et 7 étaient des saignements articulaires dont un est survenu dans une articulation cible. Des 26 épisodes hémorragiques, 15 ont été mineurs, 9 ont été modérés et 2 ont été majeurs (Mineur : peu ou pas de douleur; peu ou pas de changement dans l'amplitude des mouvements de l'articulation atteinte [en cas d'un épisode de saignements articulaires]; légère restriction de la mobilité et de l'activité; Modéré : douleur légère à modérée; une certaine diminution de l'amplitude des mouvements de l'articulation atteinte [en cas d'un épisode de saignements articulaires]; réduction modérée de la mobilité et de l'activité; Majeur/menaçant le pronostic vital : douleur intense; diminution importante de l'amplitude des mouvements de l'articulation atteinte [en cas d'un épisode de saignements articulaires]; incapacité; menaçant le pronostic vital). Le traitement a été individualisé d'après la sévérité, la cause et le site de l'hémorragie. L'hémorragie a été maîtrisée pour tous les épisodes. La majorité des épisodes (23; 88,5 %) ont été traités par 1 ou 2 perfusions. Parmi les épisodes hémorragiques traités, 15 (57,75 %) ont reçu 1 perfusion, 8 (30,8 %) ont reçu 2 perfusions et 3 (11,5 %) ont été traités par 3 perfusions. L'efficacité hémostatique au moment de la résolution de l'hémorragie a été

cotée excellente ou satisfaisante dans 96,2 % de tous les épisodes hémorragiques traités.

Étude de prise en charge périopératoire

L'efficacité de RIXUBIS pour la prise en charge périopératoire a été évaluée au cours de 38 chirurgies effectuées sur 28 patients préalablement traités (PPT) âgés de 17 à 57 ans pendant une intervention chirurgicale, une chirurgie dentaire ou une autre chirurgie invasive mineure ou majeure (voir le tableau 4 pour une définition des hémorragies majeures et mineures). En tout, 21 interventions ont été considérées comme lourdes, ce qui comprenait 14 chirurgies orthopédiques et 7 chirurgies non orthopédiques (3 abdominales, 3 dentaires, 1 excision chirurgicale d'une tumeur dans un tissu mou). Un total de 17 interventions, incluant 11 chirurgies dentaires et 6 chirurgies orthopédiques (5 injections intra-articulaires et 1 synoviorthèse isotopique), ont été considérées comme mineures.

Les patients subissant des interventions chirurgicales majeures ont dû se soumettre à une évaluation pharmacocinétique. Tous les patients ont reçu une dose d'après leur plus récente récupération progressive. L'objectif de la dose d'attaque recommandée de RIXUBIS est de s'assurer que pendant l'intervention, le taux d'activité du facteur IX est de 80 à 100 % pour les interventions majeures et de 30 à 60 % pour les interventions mineures. RIXUBIS a été administré par bolus intraveineux. Aucun des sujets analysés (y compris 2 sujets qui n'ont reçu une perfusion par RIXUBIS que dans le cadre de l'évaluation pharmacocinétique) n'a présenté des inhibiteurs du facteur IX ou une liaison totale des anticorps du facteur IX. Tous les effets indésirables n'ont pas été considérés comme liés au traitement à l'exception d'un effet indésirable, une anémie hémorragique, considérée comme « possiblement liée » au traitement par l'investigateur. En résumé, les résultats indiquent que RIXUBIS est sûr, bien toléré et efficace lors d'une hémostase chirurgicale. Le tableau 15 montre les types d'interventions chirurgicales et les résultats de l'évaluation de la réponse hémostatique à différents moments.

Tableau 15. Efficacité de RIXUBIS en intervention chirurgicale sur des PPT

Intervention (catégorie, nombre de sujets)	Évaluation de la réponse		
	Peropératoire	Au moment du retrait du drain ou 3 jours après l'intervention*	Au moment du congé
Remplacement d'une articulation (p. ex., hanche, genou, cheville) (majeure, n = 10)	Excellente (9) Satisfaisante (1)	Satisfaisante (3) Excellente (7)	Excellente (3) Satisfaisante (5) Bonne (2)
Arthroplastie totale du genou droit (majeure, n = 1)	Excellente	Excellente	Excellente
Retrait du clou centromédullaire (majeure, n = 1)	Excellente	Satisfaisante	Excellente
Synovectomie ouverte (majeure, n = 2)	Excellente (2)	Excellente (1) Satisfaisante (1)	Excellente (1) Satisfaisante (1)
Hernioplastie (majeure, n = 2)	Excellente (2)	Excellente (2)	Excellente (1) Satisfaisante (1)
Excision d'un neurofibrome (majeure, n = 1)	Excellente	Excellente	Excellente

Cholécystectomie par laparoscopie (majeure, n = 1)	Excellente	Excellente	Excellente
Implant dentaire (majeure, n = 2)	Excellente (2)	Excellente (2)	Excellente (2)
Extraction dentaire (majeure, n = 1)	Excellente	Excellente	Excellente
Infiltration intra-articulaire (orthopédique) (mineure, n = 4)	Excellente (4)	S.O. (4)	Excellente (4)
Injection intra-articulaire (non orthopédique) (mineure, n = 1)	Excellente	S.O.	Excellente
Synoviorthèse (mineure, n = 1)	Excellente	S.O.	Excellente
Extraction dentaire (mineure, n = 10)	Excellente (10)	Excellente (1) S.O. (9)	Excellente (10)
Implant dentaire (mineure, n = 1)	Excellente	S.O.	Excellente

S.O. = sans objet

* Si aucun drain n'a été utilisé, la réponse a été évaluée le 3^e jour après l'intervention

14.4 Immunogénicité

Les 99 sujets ont été surveillés pour déceler des anticorps liants et neutralisants (inhibiteurs) au facteur IX et des anticorps liants à la protéine CHO et à la furine aux moments suivants : lors de la sélection, 72 heures suivant la première perfusion de RIXUBIS et le produit commercial à base de facteur IX recombinant dans la portion croisée de l'étude pharmacocinétique, après 5 et 13 semaines suivant la première exposition à RIXUBIS et aux 3 mois par la suite. Les anticorps contre la furine ont été testés au moyen du test de dosage immuno-enzymatique (ELISA). Un titre de 1:20 ou de 1:40 était considéré comme étant indéterminé pour le test validé ci-dessus, puisque ces titres étaient trop faibles pour être vérifiés par le test de confirmation.

Des anticorps neutralisants du facteur IX ne sont apparus chez aucun des sujets. Des anticorps à faible titre et non neutralisants du facteur IX sont apparus chez 21 sujets (21,2 %) à un ou plusieurs moments. Ces anticorps étaient présents chez trois de ces 21 sujets au moment de la sélection, avant de recevoir RIXUBIS. Sur les 21 sujets, 6 étaient des enfants (2 sujets dans la cohorte des moins de 6 ans, 4 sujets dans la cohorte des 6 à moins de 12 ans). Aucun effet indésirable clinique n'a été observé chez ces 21 sujets.

Dix-neuf sujets (19,2 %) présentaient des signes d'anticorps contre la furine (de spécificité indéterminée). Cinq de ces 19 sujets présentaient des signes d'anticorps lors du dépistage, avant le traitement par RIXUBIS. Un signe d'anticorps a été observé chez un autre sujet après le traitement par le produit comparateur, mais avant le traitement par RIXUBIS. Deux autres sujets avaient un titre positif de 1:80 qui n'était pas présent lors d'une vérification ultérieure et a donc été considéré comme étant transitoire. Deux de ces 19 sujets étaient des enfants (cohorte des 6 à moins de 12 ans). Tous les titres d'anticorps observés après le traitement qui avaient augmenté chez ces 2 sujets avaient été dépistés après moins de deux séries de dilutions et ont donc été considérés comme étant sans lien avec le traitement. Aucun effet indésirable clinique n'a été observé chez ces 19 sujets.

Dans une étude regroupant 500 volontaires en bonne santé, on a utilisé le même test que l'essai clinique; 7 % des sujets avaient des titres de 1:20 ou de 1:40 et 1,2 % avait des titres plus élevés, allant de 1:80 à 1:320. On croit que ces anticorps font partie de la réponse immunitaire normale. À ce jour, ces anticorps n'ont pas été associés à des effets cliniques

indésirables.

La détection de la formation d'anticorps dépend en grande partie de la sensibilité et de la spécificité du test. En outre, l'incidence observée de positivité des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par de nombreux facteurs, y compris la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente.

Thrombogénicité

Dans toutes les études, les sujets ont été observés pour détecter la présence d'une thrombose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Aucune donnée clinique n'a laissé présager de complications thrombotiques chez l'un ou l'autre des sujets.

Les valeurs hors limite des marqueurs de thrombogénicité (thrombine-antithrombine III [TAT], fragment 1,2 de la prothrombine et D-dimères), déterminées durant la portion pharmacocinétique de l'étude combinée, n'ont pas révélé de tendance indiquant une thrombogénicité pertinente sur le plan clinique soit avec RIXUBIS ou avec un produit de comparaison renfermant un facteur IX, et elles n'ont pas été associées à des effets indésirables.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse, mutagenèse, détérioration de la fécondité

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

Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs n'a été observé par exploration macroscopique et microscopique pathologique dans le cadre d'études de toxicité répétées. Aucune exploration de détérioration de la fécondité n'a été effectuée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

RIXUBIS^{MD}

Facteur IX de coagulation recombinant (FIXr), nonacog gamma pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **RIXUBIS** 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 à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RIXUBIS**.

Pourquoi RIXUBIS est-il utilisé?

RIXUBIS est un médicament utilisé pour remplacer le facteur de coagulation (facteur IX) qui est absent chez les personnes atteintes d'hémophilie B. L'hémophilie B est également connue sous le nom de « déficit congénital en facteur IX » ou « maladie de Christmas ». L'hémophilie B est un trouble de saignement héréditaire qui empêche le processus de coagulation sanguine de fonctionner correctement.

- RIXUBIS est utilisé pour prévenir et maîtriser les saignements chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B.
- Il est possible que votre professionnel de la santé vous donne RIXUBIS si vous subissez une intervention chirurgicale.
- RIXUBIS peut réduire le nombre d'épisodes hémorragiques lorsqu'il est utilisé régulièrement (en prophylaxie).

Comment RIXUBIS agit-il?

RIXUBIS remplace temporairement le facteur de coagulation IX manquant, qui est nécessaire pour une hémostase efficace.

Quels sont les ingrédients dans RIXUBIS?

Ingrédients médicinaux : concentré de facteur IX recombinant (FIXr), nonacog gamma

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium, L-histidine, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose

RIXUBIS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

RIXUBIS est offert en cinq concentrations, soit de 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI.

La concentration réelle est imprimée sur l'étiquette et sur la boîte. Les cinq concentrations sont codées par couleur, comme suit :

Bleu pâle	Concentration d'environ 250 unités internationales par fiole
Rose	Concentration d'environ 500 unités internationales par fiole
Vert	Concentration d'environ 1 000 unités internationales par fiole
Orangé	Concentration d'environ 2 000 unités internationales par fiole
Argenté	Concentration d'environ 3 000 unités internationales par fiole

Vérifiez toujours la concentration imprimée sur l'étiquette pour vous assurer d'utiliser la concentration prescrite par votre professionnel de la santé. Vérifiez toujours la date de péremption imprimée sur la boîte. N'utilisez pas un produit après la date de péremption imprimée sur la boîte.

Ne prenez pas RIXUBIS si vous :

- êtes allergique aux hamsters;
- êtes allergique à l'un des ingrédients de RIXUBIS.

Avisiez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, car RIXUBIS n'est peut-être pas le bon médicament pour vous.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIXUBIS. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si RIXUBIS peut être nocif pour votre bébé;
- allaitez votre bébé ou prévoyez le faire. On ne sait pas si RIXUBIS passe dans le lait maternel et s'il peut être nocif pour votre bébé;
- présentez actuellement ou avez déjà présenté un problème de santé;
- avez des allergies, y compris des allergies aux hamsters;
- êtes sujet à la formation de caillots sanguins;
- êtes atteint d'une maladie du foie;
- avez récemment subi une intervention chirurgicale ou devez en subir une prochainement;
- vous êtes déjà fait dire que vous avez des inhibiteurs du facteur IX (parce que RIXUBIS risque de ne pas être efficace dans votre cas).

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

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec RIXUBIS comprennent :

Il n'y a aucune interaction connue de RIXUBIS avec d'autres médicaments.

Comment prendre RIXUBIS :

Pour administration intraveineuse seulement.

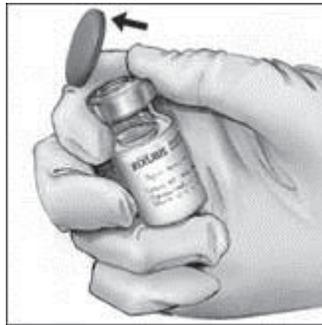
Ne tentez pas d'effectuer la perfusion vous-même à moins que votre professionnel de la santé ou votre centre de traitement de l'hémophilie ne vous ait expliqué la procédure.

Suivez les directives étape par étape ci-dessous pour la reconstitution de RIXUBIS.

Suivez toujours les directives spécifiques de votre professionnel de la santé. Les étapes ci-dessous sont des directives générales pour l'utilisation de RIXUBIS. Si vous avez des doutes au sujet de la procédure, appelez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ce produit.

Jetez toutes les fournitures, y compris toute solution reconstituée de RIXUBIS qu'il vous reste, dans un contenant approprié.

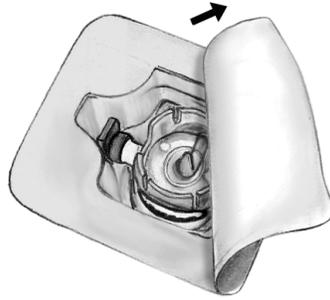
1. Préparez une surface propre et plane, rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin pour la perfusion. Vérifiez la date de péremption, laissez le concentré RIXUBIS et la fiole d'eau stérile pour injection, USP (diluante) atteindre la température ambiante. Lavez-vous les mains et enfiler des gants d'examen propres. Si vous faites l'injection à domicile, le port des gants est optionnel.
2. Retirez les capuchons du concentré RIXUBIS et des fioles de diluant de manière à exposer le centre des bouchons en caoutchouc.



3. Désinfectez les bouchons à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution appropriée recommandée par votre professionnel de la santé ou le centre de traitement de l'hémophilie) en frottant les bouchons énergiquement pendant quelques secondes, puis laissez-les sécher avant de les utiliser. Placez les fioles sur une surface plane.

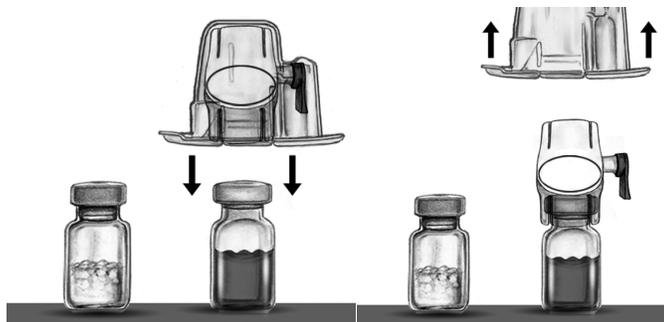


4. Ouvrez l'emballage du dispositif BAXJECT II en retirant la pellicule sans toucher au contenu de l'emballage. **Ne sortez pas le dispositif BAXJECT II de son emballage.**



5. Retournez l'emballage contenant le dispositif BAXJECT II (le dispositif sera à l'envers) et placez-le sur la partie supérieure de la fiole de diluant. Introduisez complètement le perforateur en plastique transparent du dispositif au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale. Saisissez le rebord de l'emballage et tirez pour enlever l'emballage. Prenez garde de ne pas toucher au perforateur en plastique blanc exposé. **Ne retirez pas le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.**

La fiole de diluant est maintenant connectée au dispositif BAXJECT II et peut être raccordée à la fiole de RIXUBIS.



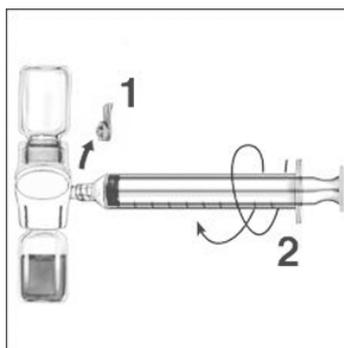
6. Pour connecter la fiole de diluant à la fiole de RIXUBIS, retournez la fiole de diluant et placez-la sur le dessus de la fiole contenant le concentré RIXUBIS. Insérez le perforateur en plastique blanc dans le bouchon en caoutchouc de la fiole de RIXUBIS en exerçant une pression verticale. Le diluant s'écoulera dans la fiole de RIXUBIS. Cela devrait être fait immédiatement pour empêcher la contamination de la solution par des germes.



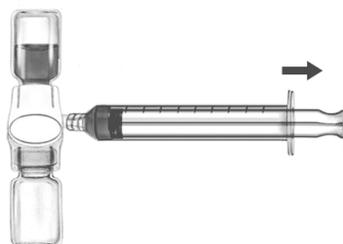
7. Remuez doucement et continuellement les fioles connectées jusqu'à ce que RIXUBIS soit complètement dissout. **Ne pas agiter.** La solution de RIXUBIS doit être limpide et incolore. Si ce n'est pas le cas, n'utilisez pas la solution et signalez-le à Takeda sans tarder.



8. Retirez le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II et connectez la seringue. **Prenez soin de ne pas injecter d'air.**



9. Retournez les fioles connectées pour que la fiole de RIXUBIS soit sur le dessus. Aspirez la solution de RIXUBIS dans la seringue en tirant lentement sur le piston. Déconnectez la seringue des fioles. Fixez l'aiguille à perfusion sur la seringue à l'aide de l'aiguille à ailettes, si vous en avez une. Dirigez l'aiguille vers le haut et chassez les bulles d'air en tapotant doucement la seringue du doigt et en poussant doucement et soigneusement l'air hors de la seringue et de l'aiguille.

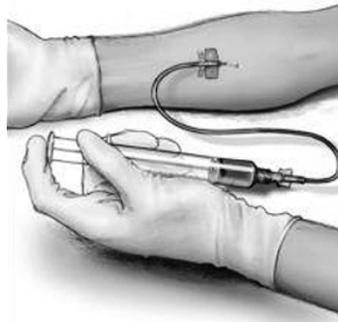


10. Si vous utilisez plus d'une fiole de RIXUBIS, la même seringue peut servir à aspirer le contenu de plusieurs fioles. **Assurez-vous de mélanger chaque fiole de RIXUBIS avec l'eau stérile pour injection USP qui est fournie dans la boîte** (en suivant les étapes 1 à 9). Il vous faudra un dispositif BAXJECT II séparé pour mélanger chaque fiole additionnelle de RIXUBIS.

Posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant bien la peau à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution appropriée recommandée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie).



11. Introduisez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot. **Perfusez lentement RIXUBIS. La vitesse de perfusion ne doit pas excéder 10 mL par minute.**



12. Retirez l'aiguille de la veine et utilisez un tampon de gaze stérile pour appuyer sur le point d'injection pendant plusieurs minutes.

Ne remplacez pas le bouchon sur l'aiguille. Placez-le avec la seringue souillée dans un contenant solide pour les objets pointus et tranchants pour une mise au rebut appropriée.

Retirez l'étiquette autocollante de la fiole de RIXUBIS et placez-la dans votre journal. Nettoyez les dégâts de sang avec un mélange d'une partie d'eau de javel et de 9 parties d'eau, de l'eau et du savon, ou n'importe quelle solution désinfectante maison.

13. Jetez les fioles utilisées et le système BAXJECT II dans votre contenant rigide mural pour les objets pointus et tranchants sans les déconnecter. Ne jetez pas ces fournitures avec vos ordures ménagères.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose de RIXUBIS que vous recevrez.

La dose, la durée et la fréquence des perfusions que vous recevez seront influencées par la gravité de votre déficience en facteur IX, l'endroit, la gravité des saignements et votre âge.

Appelez immédiatement votre professionnel de la santé si les saignements ne sont pas maîtrisés après l'utilisation de RIXUBIS. Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose que vous devez prendre.

Il est possible que votre professionnel de la santé effectue occasionnellement des contrôles par prise de sang.

Consultez votre professionnel de la santé avant de voyager. Assurez-vous d'apporter suffisamment de RIXUBIS pour votre traitement pendant votre voyage.

Surdosage :

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté. Comme c'est le cas avec les autres produits de la même classe, un surdosage peut entraîner une augmentation du risque d'accidents thrombotiques ou thromboemboliques (p. ex. coagulation excessive dans de nombreux vaisseaux; coagulation dans les artères ou les veines, par exemple les vaisseaux des jambes ou des poumons).

Si vous croyez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RIXUBIS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous manquez une dose de ce médicament, communiquez avec votre médecin dès que possible pour lui demander ce que vous devez faire.

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

En prenant RIXUBIS, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé de vous fournir les renseignements écrits à l'intention des professionnels de la santé.

Des réactions allergiques peuvent survenir avec RIXUBIS. Appelez votre médecin ou obtenez immédiatement des soins d'urgence si vous avez des éruptions cutanées ou de l'urticaire, des démangeaisons, une sensation de serrement dans la gorge, des douleurs ou des serrements au niveau de la poitrine, de la difficulté à respirer, une sensation de faiblesse, des étourdissements, des nausées ou en cas d'évanouissement.

Certains effets indésirables communs de RIXUBIS sont semblables à ceux d'une grippe intestinale (comme des nausées, des vomissements et des maux d'estomac); ils comprennent aussi l'écoulement nasal, le mal de gorge, les maux de tête et la diarrhée.

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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

- Conserver RIXUBIS au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (35 °F et 46 °F) pendant un maximum de 36 mois, ou
- Conserver à la température ambiante, sans dépasser 30 °C (86°F), pendant un maximum de 36 mois.
- Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur la boîte ou sur la fiole.
- Le produit reconstitué (après le mélange du produit sec à un diluant liquide) doit être utilisé en moins de 3 heures et ne peut pas être conservé ou réfrigéré. Jeter toute solution de RIXUBIS qui reste dans la fiole après la perfusion.

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

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

- 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 destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.takeda.com/fr-ca/rixubismp, 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 : Le 12 mars 2021

RIXUBIS^{MD} et BAXJECT^{MD} II sont des marques de commerce déposées de Baxalta Incorporated.

TAKEDA^{MC} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.