

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

### **ADYNOVATE**

Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

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

Facteur VIII de coagulation sanguine antihémorragique

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

Date de l'approbation initiale :  
17 novembre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 242234

Date de révision :  
15 janvier 2021

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	9
SURDOSAGE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
MICROBIOLOGIE .....	26
TOXICOLOGIE .....	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS	
SUR LE MÉDICAMENT .....	28

# ADYNOVATE

Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	<p>Poudre lyophilisée pour injection intraveineuse.</p> <p>250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/fiole offerte avec 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) aux fins de reconstitution.</p> <p>2 000 et 3 000 UI/fiole offerte avec 5 mL d'eau stérile pour injection (USP, Ph. Eur.) aux fins de reconstitution.</p>	<p>Aucun ingrédient non médicamenteux cliniquement important.</p> <p><i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i></p>

### DESCRIPTION

ADYNOVATE (facteur antihémophilique [recombinant] pégylé) est une forme pleine longueur d'ADVATE (facteur antihémophilique [recombinant] non dérivé du plasma ni de l'albumine) comprenant 2 332 acides aminés (poids moléculaire [PM] de 280 kDa) conjugués de manière covalente à un réactif de polyéthylène glycol (PEG) (PM : 20 kDa). L'activité thérapeutique d'ADYNOVATE est dérivée de celle d'ADVATE, qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois. La molécule FVIII de pleine longueur contient le domaine B entier de 908 acides aminés qui contrôle la qualité, la sécrétion et les fonctions régulatrices plasmatiques et qui est présent dans le facteur VIII de pleine longueur dérivé du plasma. La molécule d'ADVATE est ensuite conjuguée de manière covalente avec le réactif PEG, qui cible les résidus de lysine. La culture cellulaire, le procédé de purification, la pégylation et la préparation utilisés pour la fabrication d'ADYNOVATE sont exempts d'additifs d'origine humaine ou animale. Le fragment PEG est conjugué à ADVATE afin d'augmenter la demi-vie plasmatique de cette molécule, car il permet de réduire la clairance du facteur VIII médiée par le récepteur LRP-1.

ADYNOVATE est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, stérile, apyrogène, exempte d'agents de conservation, destinée à l'injection par voie intraveineuse et présentée dans une fiole

à usage unique. ADYNOVATE est reconstitué par l'ajout de 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

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

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

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

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

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

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

### **Pédiatrie (< 12 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'ADYNOVATE en prophylaxie systématique et dans le traitement d'épisodes hémorragiques ont été étudiées auprès de 66 patients âgés de moins de 12 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

## **Généralités**

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

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

## **Réactions d'hypersensibilité**

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

## **Anticorps neutralisants**

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

## **Polyéthylène glycol (PEG)**

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

## **Conduite automobile et utilisation de machinerie**

Il n'existe aucune donnée quant aux effets d'ADYNOVATE sur les facultés à conduire un véhicule automobile ou à faire fonctionner toute machinerie lourde.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

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

### **Femmes qui allaitent :**

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

### **Pédiatrie (< 12 ans) :**

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

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

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

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

### **Surveillance et essais de laboratoire**

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les effets indésirables les plus courants du médicament (fréquence  $\geq 1\%$ ) signalés lors des essais cliniques étaient les céphalées, la diarrhée, les nausées et les éruptions cutanées.

### Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

L'innocuité d'ADYNOVATE a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques ouverts, prospectifs et multicentriques et de quatre essais en cours menés auprès de 237 patients précédemment traités en raison d'une hémophilie A grave (facteur VIII à moins de 1 % de la normale) et de 6 patients n'ayant jamais été traités pour cette affection, qui ont reçu au moins une dose d'ADYNOVATE. La durée médiane de la participation par sujet était de 401 jours (de 1 à 1034) et le nombre médian de jours d'exposition à ADYNOVATE par sujet était de 111 (de 1 à 322). Le tableau 1 montre les effets indésirables signalés durant les essais cliniques.

**Tableau 1 – Effets indésirables signalés avec l'emploi d'ADYNOVATE**

Classification par système organique MedDRA	Terme privilégié par le MedDRA (Version 19.0)	Nombre de sujets n (%) (N = 243)	Catégorie de fréquence	Nombre et pourcentage par perfusion <sup>b</sup> (N = 30865) n (%)	Catégorie de fréquence <sup>a</sup>
Troubles sanguins et lymphatiques	Inhibition du facteur VIII	1 <sup>c</sup>	Inconnue <sup>c</sup>	Inconnue <sup>c</sup>	Inconnue <sup>c</sup>
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	16 (6,58 %)	Fréquent	18 (0,06 %)	Rare
	Nausées	7 (2,88 %)	Fréquent	10 (0,03 %)	Rare
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité <sup>d</sup>	1 (0,41 %)	Peu fréquent	1 (< 0,01 %)	Très rare
Troubles du système nerveux	Céphalées	24 (9,88 %)	Fréquent	42 (0,14 %)	Peu fréquent
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	4 (1,65 %)	Fréquent	4 (0,01 %)	Rare
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices	1 (0,43 %)	Peu fréquent	1 (< 0,01 %)	Très rare

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

<sup>a</sup> Nombre d'EI divisé par le nombre total de perfusions, et multiplié par 100

<sup>b</sup> Taux par sujet = nombre total d'effets indésirables (liés ou non) divisé par le nombre total de perfusions (N), et multiplié par 100.

<sup>c</sup> Les fréquences sont marquées comme « inconnue », puisque ce rapport de cas d'effets indésirables a été signalé lors d'un essai clinique en cours chez des patients n'ayant jamais été traités.

<sup>d</sup> L'hypersensibilité a été un effet indésirable transitoire de faible intensité consistant en une éruption cutanée bénigne survenue chez un patient de 2 ans qui avait déjà présenté une éruption cutanée alors qu'il était sous ADYNOVATE.

### Immunogénicité

On a surveillé la production d'anticorps neutralisant (inhibant) le facteur VIII (voir le tableau 1 – Effets indésirables signalés avec l'emploi d'ADYNOVATE).

Le risque de production d'inhibiteurs du facteur VIII pendant le traitement par ADYNOVATE a été évalué dans un certain nombre d'études cliniques menées auprès d'adolescents et d'adultes, ainsi que chez des enfants ayant déjà été traités et des enfants n'ayant jamais été traités (n = 243). Dans le cadre de ces études cliniques, les sujets ont fait l'objet d'une surveillance visant à détecter la production d'anticorps neutralisant (inhibant) le facteur VIII. Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) ont été détectés chez un sujet de l'étude menée auprès d'enfants n'ayant jamais été traités.

La détection d'anticorps réactifs au FVIII dépend fortement de nombreux facteurs, dont la sensibilité et la spécificité de l'essai, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

Aucune tendance évidente au fil du temps n'a été observée pour ce qui était des paramètres biochimiques cliniques, des paramètres hématologiques ou des paramètres lipidiques. Chez la majorité des sujets (50 % ou plus), les paramètres biochimiques cliniques, hématologiques et lipidiques étaient normaux au début de l'étude et lors des visites subséquentes.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

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



## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

#### Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution seulement.

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

### Posologie recommandée et modification posologique

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

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

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

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

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

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

### Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques

Le tableau 2 présente un guide pour établir le schéma posologique d'ADYNOVATE afin de maîtriser et de prévenir les épisodes hémorragiques. Il convient de maintenir le taux d'activité

plasmatique du facteur VIII aux taux plasmatiques décrits (en UI par dL ou % de la normale) ou au-dessus de ces taux.

**Tableau 2 – Posologie pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques**

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

Prise en charge périopératoire

Le tableau 3 présente un guide pour établir le schéma posologique d'ADYNOVATE durant une intervention chirurgicale (prise en charge périopératoire). Il faut envisager de maintenir l'activité du facteur VIII dans la plage des valeurs cibles ou au-dessus.

**Tableau 3 – Posologie pour la prise en charge périopératoire**

Type de chirurgie	Taux de facteur VIII requis (% de la normale ou UI/dL)	Dose (UI/kg)	Fréquence d'administration (heures)	Durée du traitement (jours)
Chirurgie <b>mineure</b> , y compris l'extraction dentaire	60 à 100	30 à 50	Dose unique dans l'heure précédant la chirurgie.  Répéter après 8 à 24 heures de manière à maintenir des taux résiduels de facteur VIII entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures suivant l'intervention, ou plus longtemps, selon ce qui est jugé nécessaire pour maîtriser le saignement.	Dose unique ou subséquente, au besoin, pour maîtriser l'hémorragie.  En cas de chirurgie dentaire, un traitement adjuvant peut être envisagé.
Chirurgie <b>majeure</b> intracrânienne, intra-abdominale ou intrathoracique, arthroplastie	80 à 120 (périodes pré- et postopératoire)	40 à 60	Dose unique dans l'heure précédant l'opération.  Répéter les doses toutes les 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII $\geq 80$ % durant les 72 premières heures suivant l'intervention (jours 1 à 3), puis $\geq 50$ % les jours 4 à 7, et $\geq 30$ % jusqu'à l'arrêt du saignement et la guérison.	Selon le taux souhaité de facteur VIII et l'état de guérison de la plaie.

### Prophylaxie

ADYNOVATE s'administre moins souvent que le facteur antihémophilique recombinant. La dose recommandée est :

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

### Personnalisation des doses

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

## Administration

### Préparation et reconstitution

**Tableau 4 – Concentration de la solution reconstituée**

<b>Format de la fiole</b>	<b>Volume de diluant à ajouter à la fiole</b>	<b>Volume disponible approximatif</b>	<b>Concentration nominale du facteur antihémophilique (recombinant) pégylé par mL</b>
2 mL (250 UI)	2 mL	2 mL	125 UI
2 mL (500 UI)	2 mL	2 mL	250 UI
2 mL (750 UI)	2 mL	2 mL	375 UI
2 mL (1000 UI)	2 mL	2 mL	500 UI
2 mL (1 500 UI)	2 mL	2 mL	750 UI
5 mL (250 UI)	5 mL	5 mL	50 UI
5 mL (500 UI)	5 mL	5 mL	100 UI
5 mL (750 UI)	5 mL	5 mL	150 UI
5 mL (1 000 UI)	5 mL	5 mL	200 UI
5 mL (1 500 UI)	5 mL	5 mL	300 UI
5 mL (2 000 UI)	5 mL	5 mL	400 UI
5 mL (3 000 UI)	5 mL	5 mL	600 UI

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

- de la fiole de concentré d'ADYNOVATE, en exerçant une pression verticale (figure D). Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole d'ADYNOVATE.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète du concentré d'ADYNOVATE. Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.

#### Administration

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

#### Étapes de l'administration :

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

Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow est nécessaire pour reconstituer chaque fiole d'ADYNOVATE et de diluant.

4. Administrer ADYNOVATE sur une période inférieure ou égale à 5 minutes (vitesse maximale de perfusion de 10 mL/min).

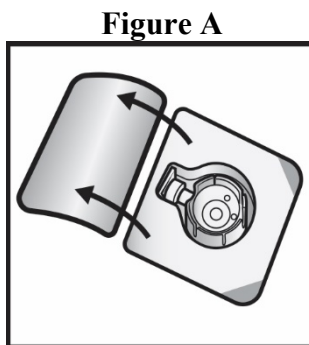


Figure D

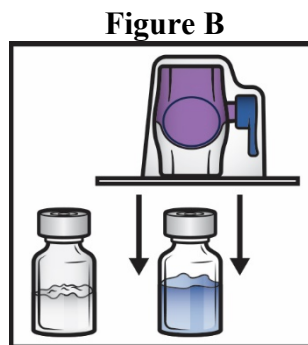


Figure E

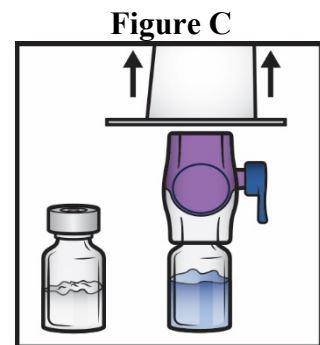
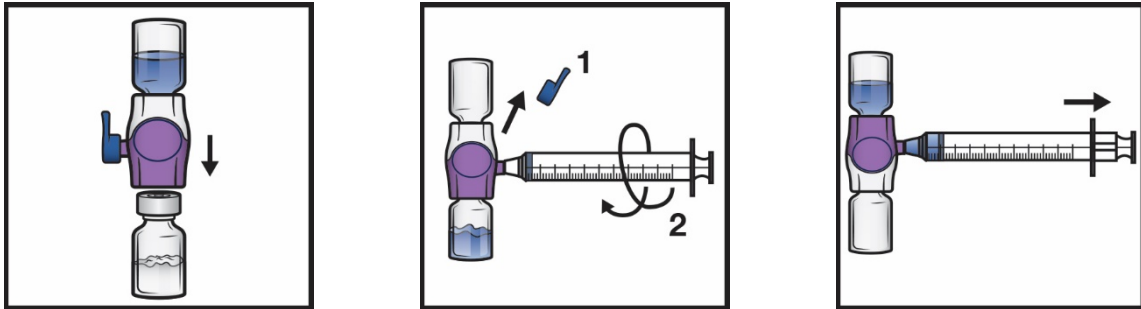


Figure F



## SURDOSAGE

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

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

### Pharmacodynamique

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

### Pharmacocinétique

#### Pharmacocinétique chez les adultes et les adolescents

La pharmacocinétique d'ADYNOVATE comparativement à ADVATE a été évaluée lors d'une étude ouverte, prospective et multicentrique menée chez 26 sujets avant le début d'un traitement prophylactique par ADYNOVATE et chez 22 sujets après 6 mois de traitement par ADYNOVATE. Une seule dose de 45 UI/kg des deux produits a été utilisée. Les paramètres pharmacocinétiques illustrés aux tableaux 5 et 6 étaient basés sur l'activité plasmatique du facteur VIII de coagulation mesurée au moyen du dosage chromométrique en un temps; ils sont présentés selon les groupes d'âge (adultes et adolescents).

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

**Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques chez l’adulte (18 ans ou plus)  
(moyenne arithmétique ± É-T)**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>ADVATE dès la dose initiale N = 18</b>	<b>ADYNOVATE dès la dose initiale N = 18</b>	<b>ADYNOVATE ≥ 50 jours d’exposition N = 16</b>
Demi-vie terminale (h)	10,83 ± 2,08	14,69 ± 3,79	16,39 ± 5,28
TSM (h)	13,41 ± 3,00	20,27 ± 5,23	21,09 ± 4,73
Cl (mL/[kg·h])	3,88 ± 1,24	2,27 ± 0,84	2,37 ± 0,77
Taux de récupération ([UI/dL]/[UI/kg])	2,57 ± 0,43	2,66 ± 0,68	2,33 ± 0,55
ASC <sub>0-inf.</sub> (UI·h/dL)	1 286 ± 390	2 264 ± 729	2 062 ± 575
V <sub>eq</sub> (dL/kg)	0,50 ± 0,11	0,43 ± 0,11	0,49 ± 0,17
C <sub>max</sub> (UI/dL)	117 ± 20	122 ± 29	105 ± 25
T <sub>max</sub> (h)	0,33 ± 0,19	0,46 ± 0,29	0,38 ± 0,18

Méthodologie : les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés d’après les courbes pharmacocinétiques respectives des sujets.  
Abréviations : É-T : écart type; C<sub>max</sub> : concentration maximale observée; ASC : aire sous la courbe; TSM : temps de séjour moyen;  
Cl : clairance; V<sub>eq</sub> : volume apparent de distribution à l’état d’équilibre ajusté selon le poids corporel

**Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques chez l’adolescent (12 ans à moins de 18 ans)  
(moyenne arithmétique ± É-T)**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>ADVATE dès la dose initiale N = 8</b>	<b>ADYNOVATE dès la dose initiale N = 8</b>	<b>ADYNOVATE ≥ 50 jours d’exposition N = 6</b>
Demi-vie terminale (h)	9,45 ± 2,45	13,43 ± 4,05	15,06 ± 4,08
TSM (h)	11,63 ± 2,94	17,96 ± 5,49	19,47 ± 5,32
Cl (mL/[kg·h])	6,07 ± 3,05	3,87 ± 3,31	2,75 ± 0,96
Taux de récupération ([UI/dL]/[UI/kg])	1,94 ± 0,52	2,12 ± 0,60	2,22 ± 0,88
ASC <sub>0-inf.</sub> (UI·h/dL)	902 ± 400	1 642 ± 752	1 868 ± 807
V <sub>eq</sub> (dL/kg)	0,67 ± 0,31	0,56 ± 0,18	0,51 ± 0,13
C <sub>max</sub> (UI/dL)	89 ± 29	95 ± 25	100 ± 42
T <sub>max</sub> (h)	0,21 ± 0,04	0,26 ± 0,10	0,71 ± 1,16

Méthodologie : les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés d’après les courbes pharmacocinétiques respectives des sujets.  
Abréviations : É-T : écart type; C<sub>max</sub> : concentration maximale observée; ASC : aire sous la courbe; TSM : temps de séjour moyen;  
Cl : clairance; V<sub>eq</sub> : volume apparent de distribution à l’état d’équilibre ajusté selon le poids corporel



## Pharmacocinétique chez les enfants

Un modèle non linéaire à effets mixtes a été utilisé pour obtenir un modèle pharmacocinétique de population et pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels à l'aide d'estimations bayésiennes empiriques réalisées à partir du modèle (tableau 7). Avant le début de la phase de traitement prophylactique de 6 mois de l'étude, une analyse pharmacocinétique a été réalisée avec une dose unique de  $60 \pm 5$  UI/kg d'ADVATE suivie d'une dose unique de  $60 \pm 5$  UI/kg d'ADYNOVATE. Chez tous les sujets évaluable ayant participé à la portion pharmacocinétique de l'étude, un prélèvement sanguin a été effectué avant la perfusion et 3 prélèvements, après la perfusion (ce qui a donné 92 échantillons évaluable pour ADVATE et 88 échantillons évaluable pour ADYNOVATE). Le moment des prélèvements post-perfusion était sélectionné au hasard parmi 3 choix pour chaque prélèvement sanguin.

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant (moins de 12 ans)  
(moyenne arithmétique  $\pm$  É-T)**

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

Méthodologie : les moyennes et les écarts types des paramètres pharmacocinétiques sont dérivés des données respectives des sujets pour le taux de récupération et la C<sub>max</sub>; les moyennes et les écarts types de tous les autres paramètres pharmacocinétiques sont dérivés d'estimations bayésiennes empiriques à partir d'un modèle pharmacocinétique de population; les valeurs de resserrement  $\eta$  « eta-shrinkage » pour les estimations bayésiennes empiriques ont été inférieures à 30 %.

Abréviations : C<sub>max</sub> : activité maximale observée; ASC : aire sous la courbe; TSM : temps de séjour moyen; Cl : clairance; V<sub>eq</sub> : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ajusté selon le poids corporel

### ***Populations particulières et états pathologiques***

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

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

- Conserver ADYNOVATE sous forme de poudre au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Ne pas congeler.

- Peut être conservé à la température ambiante, qui ne dépasse pas 30 °C (86 °F), pendant une période maximale de 3 mois.
- Inscrire sur la boîte la date à laquelle ADYNOVATE a été retiré du réfrigérateur.
- Après son entreposage à la température ambiante, ne pas remettre le produit au réfrigérateur.
- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte ou la fiole.
- Conserver les fioles dans leur emballage original, à l'abri des expositions extrêmes à la lumière.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Avant l'administration, il faut vérifier si les produits destinés à l'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.

Reconstituer ADYNOVATE avec 2 mL ou 5 mL d'eau stérile pour injection. Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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

Chaque boîte d'ADYNOVATE contient :

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

Une boîte distincte contenant les articles suivants est également fournie avec la boîte du produit :

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

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

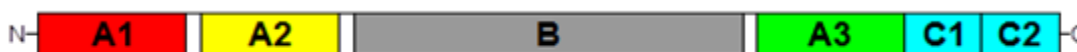
**Nom propre :** Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

**Nom chimique :** Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

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

**Formule développée :**

**FVIII de pleine longueur**



#### Propriétés physicochimiques :

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

#### Caractéristiques du produit

ADYNOVATE est un facteur VIII recombinant (rFVIII) humain conjugué à un réactif de polyéthylène glycol (PEG). Plus précisément, le rFVIII utilisé pour la conjugaison est la substance active médicamenteuse homologuée de Shire, ADVATE, approuvé par Santé Canada en 2006. ADVATE est un rFVIII humain de pleine longueur. La composante protéique d'ADVATE provient d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) obtenue par une méthode sans plasma ni protéine et une étape d'inactivation virale. Le réactif de PEG utilisé, dont la taille est de 20 kDa et la structure est ramifiée, est lié de manière covalente à des amines primaires du rFVIII, principalement des résidus lysine.

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

**Tableau 8 – Résumé des données démographiques sur les patients lors des essais cliniques portant sur une population atteinte d'hémophilie A**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
261201	Étude de phase 2/3, multicentrique, ouverte, à deux groupes	Groupe 1 : Prophylaxie 40 à 50 UI par kg, deux fois par semaine  Groupe 2 : Sur demande 10 à 60 UI par kg	120   17	28 ans (12 à 58)   29 ans (12 à 58)	Hommes
261204	Étude de phase 3, multicentrique, ouverte, non contrôlée	<u>Période préopératoire :</u> Chirurgie mineure : La dose est ajustée de manière à augmenter le taux plasmatique de FVIII à 30-60 % de la normale.  Chirurgie majeure : La dose est ajustée de manière à augmenter le taux plasmatique de FVIII à 80-120 % de la normale.	15	35,6 ans (19 à 52)	Hommes

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

#### Adultes et adolescents (≥ 12 ans)

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

Les sujets ont reçu un traitement prophylactique (n = 120) par ADYNOVATE à raison de 40 à 50 UI/kg deux fois par semaine ou un traitement sur demande (n = 17) par ADYNOVATE à raison de 10 à 60 UI/kg sur une période de 6 mois. La dose moyenne par perfusion prophylactique était de 44,4 UI/kg, avec un intervalle posologique médian de 3,6 jours. Sur les 98 sujets ayant indiqué que leur schéma thérapeutique avant l'étude incluait une prophylaxie par un autre concentré de facteur VIII, 91 sujets (93 %) ont pu réduire la fréquence d'administration de leur traitement durant l'étude; la réduction médiane était de 33,7 %. En tout, 118 sujets sur les 120 (98 %) qui suivaient une prophylaxie ont continué de recevoir le schéma initial recommandé sans ajustement de la dose, et deux sujets ont dû augmenter leur dose à 60 UI/kg durant la prophylaxie.

### Enfants (< 12 ans)

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

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

## **Résultats d'étude**

### *Efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques*

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

**Tableau 9 – Résumé des données sur l’efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques**

Origine de l’épisode hémorragique		De toute origine	Origine articulaire	Origine non articulaire
Nombre d’épisodes hémorragiques traités		518	394	124
Nombre de perfusions pour traiter les épisodes hémorragiques	1 perfusion	85,5 %	85,8 %	84,7 %
	2 perfusions	10,4 %	10,7 %	9,7 %
	Total (1 ou 2 perfusions)	95,9 %	96,4 %	94,4 %
Taux de réussite du traitement des épisodes hémorragiques <sup>a</sup>		96,1 %	97,0 %	93,5 %

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

Prophylaxie chez les adultes et adolescents (≥ 12 ans)

Un total de 101 sujets (traités conformément au protocole) ont reçu un schéma deux fois par semaine dans le groupe de prophylaxie, et 17 sujets additionnels ont été traités de manière épisodique dans le groupe de traitement sur demande. Le taux annualisé d’hémorragie (TAH) médian dans le groupe de traitement sur demande était de 41,5 hémorragies et le TAH dans le groupe recevant le schéma prophylactique bihebdomadaire était de 1,9 hémorragie (tableau 10).

**Tableau 10 – Taux annualisé d’hémorragie médian (IIQ\*) selon le traitement**

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

\* L’intervalle interquartile (IIQ) correspond à l’écart entre le 75<sup>e</sup> percentile (troisième quartile) et le 25<sup>e</sup> percentile (premier quartile).

La majorité (92 %) des hémorragies survenues durant la prophylaxie étaient de gravité légère/modérée. Le TAH médian chez les 17 sujets adolescents suivant un traitement prophylactique était de 6,0 et le TAH médian chez les 84 sujets âgés de 18 ans ou plus suivant un traitement prophylactique était de 1,9. Une estimation des TAH observés avant l’étude comparativement à pendant l’étude, est disponible au tableau 11.

**Tableau 11 – Taux annualisés estimés d’hémorragie observés avant l’étude comparativement aux taux annualisés estimés d’hémorragie observés pendant l’étude**

	<b>Prophylaxie avant et pendant l’étude, sujets de 18 à 65 ans</b>	<b>Prophylaxie avant et pendant l’étude, sujets de 12 à 17 ans</b>
Nombre de sujets recevant un schéma prophylactique avant l’étude	66	16
Taux annualisés estimés d’hémorragie : Moyenne ± écart type; Médiane (plage)		
Avant l’étude	10,64 ± 13,15 8,00 (0,00 à 52,00)	6,06 ± 5,09 4,50 (0,00 à 16,00)
Pendant l’étude	3,64 ± 4,57 1,99 (0,00 à 18,43)	6,18 ± 6,31 4,05 (0,00 à 18,17)

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

Prophylaxie chez les enfants (< 12 ans)

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

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



44 (67 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique spontané, et 48 (73 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique artériel.

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

#### Efficacité dans la prise en charge périopératoire

Quinze sujets ont subi 11 chirurgies majeures (3 arthroplasties du genou, 2 synovectomies arthroscopiques, 1 extirpation de kyste, 3 extractions dentaires multiples incluant l'ablation d'un kyste radiculodentaire, 1 mise en place d'un accès veineux et 1 mise en place d'un anneau gastrique) et 4 chirurgies mineures additionnelles (1 synoviorthèse, 1 radiosynovectomie, 1 extraction dentaire, 1 chirurgie dermatologique). Pour les chirurgies majeures, la dose d'attaque préopératoire allait de 36 UI/kg à 99 UI/kg (médiane : 65 UI/kg); et la dose postopératoire allait de 177 UI/kg à 769 UI/kg (médiane : 305 UI/kg). La dose totale médiane était de 362 UI/kg (plage de 237 à 863 UI/kg).

Lors des 15 interventions (11 majeures et 4 mineures), l'efficacité hémostatique périopératoire a été considérée comme excellente (perte sanguine inférieure ou égale à celle prévue pour le même type d'intervention effectuée chez un patient non hémophile). La perte sanguine périopératoire médiane (IQ) observée a été de 10,0 (45,0) mL comparativement à la perte sanguine moyenne prévue de 50,0 (144,0) mL pour 11 chirurgies majeures.

#### Répercussions sur la qualité de vie

##### Adultes et adolescents ( $\geq 12$ ans)

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

##### **Questionnaire SF-36**

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

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

relations avec les autres (-3,18), la santé psychique (-3,29), le score de la composante physique (-1,58) et le score de la composante psychique (-1,14). Peu de variations (variation < 1 point) ont été rapportées quant aux 4 autres scores du questionnaire SF-36.

### **Questionnaire Haemo-SYM**

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

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

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

### **TOXICOLOGIE**

#### **Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité**

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

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

## **Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal**

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

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

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

## **RÉFÉRENCES**

Aucune.

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

### ADYNOVATE

Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé

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

#### **Pourquoi ADYNOVATE est-il utilisé?**

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

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

#### **Comment ADYNOVATE agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients d'ADYNOVATE?**

##### Ingrédient médicamenteux :

- Facteur VIII humain recombinant pégylé

##### Ingrédients non médicinaux :

- Chlorure de calcium x 2 H<sub>2</sub>O
- Glutathion
- Histidine
- Mannitol
- Polysorbate 80
- Chlorure de sodium
- Dihydrate de tréhalose
- Tris (hydroxyméthyl) aminométhane

**ADYNOVATE est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

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

**Ne prenez pas ADYNOVATE si :**

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

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

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

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

**Autres mises en garde à connaître :**

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.**

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

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

**Comment prendre ADYNOVATE?**

ADYNOVATE s'administre directement dans la circulation sanguine.

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

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

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

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

## Administration

### Préparation et reconstitution

#### Concentration de la solution reconstituée

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale du facteur antihémophilique (recombinant) pégylé par mL
2 mL (250 UI)	2 mL	2 mL	125 UI
2 mL (500 UI)	2 mL	2 mL	250 UI
2 mL (750 UI)	2 mL	2 mL	375 UI
2 mL (1000 UI)	2 mL	2 mL	500 UI
2 mL (1 500 UI)	2 mL	2 mL	750 UI
5 mL (250 UI)	5 mL	5 mL	50 UI
5 mL (500 UI)	5 mL	5 mL	100 UI
5 mL (750 UI)	5 mL	5 mL	150 UI
5 mL (1 000 UI)	5 mL	5 mL	200 UI
5 mL (1 500 UI)	5 mL	5 mL	300 UI
5 mL (2 000 UI)	5 mL	5 mL	400 UI
5 mL (3000 UI)	5 mL	5 mL	600 UI

1. Utiliser une technique aseptique (propre et exempte de germes) et effectuer la procédure de reconstitution sur une surface de travail plane.
2. Laisser les fioles d'ADYNOVATE et de diluant atteindre la température ambiante avant de les utiliser.
3. Retirer les capuchons en plastique des fioles d'ADYNOVATE et de diluant.
4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec un tampon d'alcool et laisser sécher.
5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
6. Retourner l'emballage contenant le dispositif. Insérer complètement la pointe en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale (figure B).
7. Saisir le rebord de l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et tirer pour enlever l'emballage (figure C). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Ne pas toucher le perforateur de plastique violet exposé.
8. Retourner le dispositif de façon à ce que la fiole de diluant soit au-dessus du dispositif. Insérer rapidement le perforateur de plastique violet complètement au centre du bouchon de la fiole de concentré d'ADYNOVATE, en exerçant une pression verticale (figure D). Sous l'effet du vide, le diluant sera aspiré dans la fiole d'ADYNOVATE.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète du concentré d'ADYNOVATE. Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.

### Administration

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

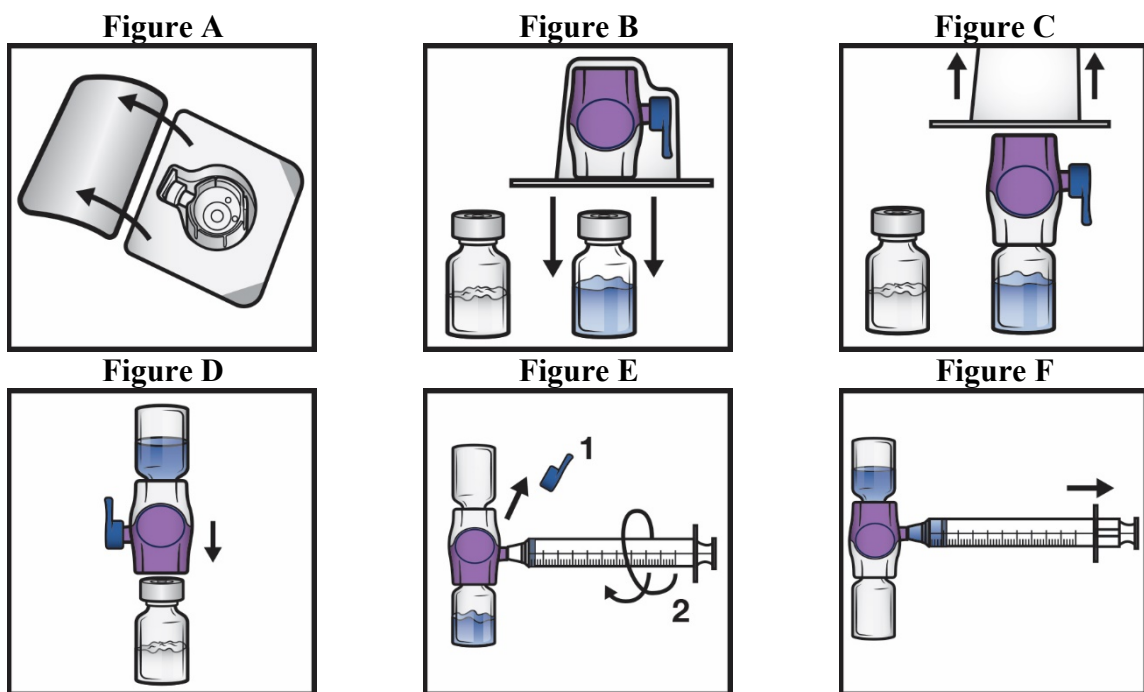
### Étapes de l'administration :

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

Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow est nécessaire pour reconstituer chaque fiole d'ADYNOVATE et de diluant.

4. Administrer ADYNOVATE sur une période inférieure ou égale à 5 minutes (vitesse maximale de perfusion de 10 mL/min).





### **Dose habituelle :**

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

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

### **Surdosage :**

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

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

### **Dose oubliée :**

**Consultez votre médecin si vous avez oublié une dose.**

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

Vous pourriez avoir une réaction allergique à ADYNOVATE.

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

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

En prenant ADYNOVATE, 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. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

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

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait contribuer à identifier de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#).
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345.
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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

### Conservation :

- Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Ne pas congeler.
- Peut être conservé à la température ambiante, qui ne dépasse pas 30 °C (86 °F), pendant une période maximale de 3 mois.

- Inscrire sur la boîte la date à laquelle ADYNOVATE a été retiré du réfrigérateur.
- Après son entreposage à la température ambiante, ne pas remettre le produit au réfrigérateur.
- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte ou la fiole.
- Conserver les fioles dans leur emballage original, à l'abri des expositions extrêmes à la lumière.

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'ADYNOVATE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca/fr/santecanada), ainsi que sur le site Web du fabricant [www.takeda.com/fr-ca](http://www.takeda.com/fr-ca), ou en téléphonant au -1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 15 janvier 2021