

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Nuwiq[®]

Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B)

DCI = simoctocog alfa

Poudre et solvant pour solution injectable par voie intraveineuse

250 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)
500 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)
1000 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)
2000 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)
2500 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)
3000 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)
4000 UI de facteur VIII/flacon (reconstitué avec 2,5 ml de solvant)

Code ATC : B02BD02

Fabriqué par :

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm, SUÈDE

Date d'approbation initiale :

23 octobre 2014

Fabriqué pour :

Octapharma Canada, Inc.
308-214 King St W
Toronto (Ontario) M5H 3S6 CANADA

Date de révision :

14 decembre 2018

N° de contrôle de la demande: 220537

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.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES.....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	32
TOXICOLOGIE	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 Caractéristiques du produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection par voie intraveineuse	Poudre pour injection par voie intraveineuse. 250 UI / 500 UI / 1000 UI / 2000 UI / 2500 UI / 3000 UI / 4000 UI par flacon (reconstitué dans 2,5 ml de solvant)	Saccharose, chlorure de sodium, chlorure de calcium, chlorohydrate d'arginine, citrate de sodium, poloxamère 188 et solvant (eau pour injection). Pour la liste complète des ingrédients, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

UI = Unités internationales

DESCRIPTION

Nuwiq® est un facteur VIII de coagulation humain recombinant (FVIIIhr) produit au moyen de la technologie de l'ADN à partir de cellules embryonnaires rénales humaines (HEK) 293F génétiquement modifiées. Aucune matière d'origine humaine ou animale n'est ajoutée durant le processus de fabrication ni au médicament final. Nuwiq® est exprimé sous une forme dépourvue du domaine B dotée d'une région de liaison subséquentement clivée.

Étant donné que Nuwiq® est produit dans des cellules humaines, il comporte des modifications post-traductionnelles comparables au FVIII dérivé du plasma humain et est dépourvu de l'antigène Neu5Gc de même que d'épitopes α -1,3-Gal [1]. De plus, le processus de production de Nuwiq® est entièrement exempt de protéines d'origine animale, ce qui minimise le risque de réactions d'hypersensibilité [2].

Nuwiq® se présente sous la forme d'une poudre blanche stérile lyophilisée et d'un solvant pour solution injectable par voie intraveineuse au moyen de la trousse d'injection fournie.

Chaque flacon à dose unique de Nuwiq® contient nominaleme nt 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 ou 4000 UI de facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B)

simoctocog alfa, reconstitué dans 2,5 ml de solvant. Les concentrations nominales sont respectivement de 100, 200, 400, 800, 1000, 1200 et 1600 UI/ml.

Pour consulter la liste des excipients, voir le Tableau 1.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Nuwiq[®] est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun renseignement disponible.

Pédiatrie (< 12 ans) :

Le profil pharmacocinétique (PK), l'innocuité et l'efficacité de Nuwiq[®] chez les enfants déjà traités de 12 ans et moins ont été établis. Les données sur le profil pharmacocinétique ont été obtenues pour 13 enfants âgés de 2 à 5 ans et pour 13 enfants âgés de 6 à 12 ans. Les données sur l'innocuité et l'efficacité ont été obtenues pour 29 enfants âgés de 2 à 5 ans et pour 30 enfants âgés de 6 à 12 ans (voir la section ESSAIS CLINIQUES). La demi-vie ($T_{1/2}$) et la récupération progressive *in vivo* (RIV) sont légèrement inférieures chez les enfants par rapport aux adultes alors que la clairance est légèrement supérieure (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'efficacité en prophylaxie et pour le traitement des saignements est comparable chez les enfants et les adultes. Les données indiquent que Nuwiq[®] est tout aussi efficace et sûr chez les uns que chez les autres (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Une étude visant à évaluer l'immunogénicité de Nuwiq^{MD} chez des patients n'ayant pas été traités auparavant (PNTA) est actuellement en cours. D'après l'analyse intermédiaire planifiée de cette étude, 11 des 85 patients (12,9 %) ayant reçu Nuwiq^{MD} et ayant été soumis à au moins un test de dépistage d'inhibiteurs après le premier jour d'exposition au produit (JE1) avaient développé des inhibiteurs à titre élevé, et 7 autres (8,2 %) des inhibiteurs à titre peu élevé.

CONTRE-INDICATIONS

Nuwiq[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à sa substance active, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant du récipient. Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est essentiel de confirmer la déficience en FVIII avant de commencer un traitement avec Nuwiq[®].

La poudre de Nuwiq[®] doit être reconstituée suivant les instructions d'usage et en n'utilisant que le solvant (2,5 ml d'eau pour injection) et la trousse d'injection fournis afin d'assurer une efficacité et une innocuité optimales. L'utilisation d'une seringue contaminée ou une perforation accidentelle par une aiguille contaminée peut entraîner la transmission de virus infectieux, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. N'utilisez pas ce produit si l'emballage inviolable – plus particulièrement la seringue ou le flacon – présente des signes de détérioration.

Il est fortement recommandé de relever le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de Nuwiq[®] chez un patient afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le FVIII est une complication connue du traitement des personnes atteintes d'hémophilie A. Ces anticorps inhibent l'action du FVIII perfusé, ce qui entraîne une réaction clinique insuffisante. Le développement d'inhibiteurs est particulièrement important chez les patients non traités antérieurement (PNTA) et au cours des 20 à 50 premiers jours d'exposition. Des inhibiteurs peuvent aussi se développer lorsqu'on change de préparation de FVIII.

Tous les patients traités avec Nuwiq[®] doivent être étroitement suivis en ce qui a trait au développement d'inhibiteurs au moyen d'observations cliniques et de tests de laboratoire appropriés (voir la section Surveillance et essais de laboratoire).

Dans le cadre des études cliniques (n = 135) réalisées avec Nuwiq[®], on n'a détecté la présence d'aucun inhibiteur chez les adultes ou les enfants traités antérieurement contre l'hémophilie A grave.

D'après l'analyse intermédiaire planifiée d'une étude clinique prospective de cohorte en essai ouvert actuellement en cours et visant à évaluer l'immunogénicité de Nuwiq^{MD} chez des PNTA atteints d'hémophilie A sévère (< 1 % FVIII:C), 11 des 85 patients (12,9 %) ayant reçu Nuwiq^{MD} et ayant été soumis à au moins un test de dépistage d'inhibiteurs après le JE1 avaient développé des inhibiteurs à titre élevé, et 7 autres (8,2 %) des inhibiteurs à titre peu élevé. Au total, 18 des PNTA (21,2 %) avaient développé des inhibiteurs, dont trois se sont avérés éphémères et ont disparu durant le traitement régulier au Nuwiq^{MD} sans modification de la dose ou de la fréquence de traitement. Le temps de développement moyen des inhibiteurs à titre élevé et peu élevé était de 11,0 JE (fourchette de 4 à 24 JE) et 11,7 JE (fourchette de 6 à 25 JE), respectivement.

Considérations périopératoires

Nuwiq[®] est également indiqué pour le traitement périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les instructions relatives à la prévention des saignements lors des interventions chirurgicales.

Sensibilité/résistance

Comme avec toute préparation protéique intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de tout symptôme évocateur durant la perfusion.

Il convient d'informer les patients des premiers signes de réactions d'hypersensibilité, tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'urticaire, une enflure des lèvres et de la langue, une gêne respiratoire, une respiration sifflante, une oppression thoracique, des étourdissements ou une syncope. De tels symptômes peuvent constituer des signes précurseurs d'un choc anaphylactique. Il faut aviser les patients de mettre fin à l'injection et de communiquer avec leur médecin si l'un de ces symptômes se présente. Les symptômes graves exigent un traitement d'urgence immédiat.

En cas d'état de choc, il convient d'observer les normes médicales actuelles en matière de traitement pertinent.

Populations particulières

Femmes enceintes ou allaitantes

Il n'existe pas d'études des effets de Nuwiq[®] sur la reproduction animale, et le produit n'a pas été administré à des femmes. Nuwiq[®] ne devrait être utilisé durant la grossesse et l'allaitement que si cela est clairement indiqué.

Surveillance et essais de laboratoire

De façon générale, tous les patients traités avec une préparation de FVIII doivent être étroitement suivis en ce qui a trait au développement d'inhibiteurs au moyen d'observations cliniques et de tests de laboratoire appropriés. Si les taux d'activité plasmatique du FVIII prévus ne sont pas atteints, ou si le saignement n'est pas maîtrisé après l'administration d'une dose appropriée, il convient de procéder à des analyses pour détecter la présence d'inhibiteurs du FVIII (test Bethesda). Chez les patients qui présentent un taux élevé d'inhibiteurs, le traitement par FVIII pourrait ne pas être inefficace. D'autres options thérapeutiques, comme l'induction de la tolérance immune (ITI), devraient alors être envisagées. La gestion de ces patients doit être encadrée par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie et des inhibiteurs du FVIII.

Complications liées aux cathéters

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès central veineux (DACV) s'avère nécessaire, il convient de tenir compte des risques de complications liées aux DACV, telles qu'une infection locale, une bactériémie ou une thrombose au site du cathéter.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (notamment un œdème angioneurotique, une sensation de brûlure ou de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées vasomotrices, une urticaire généralisée, des maux de tête, des démangeaisons, l'hypotension, la léthargie, la nausée, l'agitation, la tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements ou une respiration sifflante) ont rarement été observées avec l'administration de préparations de FVIII, mais de telles réactions peuvent dans certains cas mener à une anaphylaxie grave (y compris un état de choc).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables du médicament (EIM) observés lors de tels essais peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique, et ils ne doivent pas être comparés aux taux d'EIM observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les EIM issues d'essais cliniques sont utiles pour identifier des événements indésirables liés au médicament et pour estimer leur fréquence.

Dans le cadre de 5 essais cliniques chez des patients traités antérieurement (PTA), 135 patients ont reçu un total de 32 650 787 UI (549 033 UI/kg de poids corporel) de Nuwiq^{MD} par l'entremise de 16 134 perfusions sur une période de 15 950 JE. On a relevé un total de 8 EIM (6 chez des adultes et 2 chez des enfants), soit des EI à l'égard desquels un lien avec le traitement ne pouvait être entièrement exclu, chez 5 patients de la population étudiée (3 adultes et 2 enfants), laquelle était constituée de patients pédiatriques (2 à 11 ans, n = 58), d'adolescents (12 à 17 ans, n = 3) et d'adultes (n = 74) traités antérieurement et présentant une hémophilie A sévère (voir le Table 2).

Une analyse intermédiaire de l'étude clinique en cours de Nuwiq^{MD} et portant sur 90 patients n'ayant pas été traités auparavant (PNTA) fait état d'un total de 32 EIM documentés chez 25 patients.

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables du médicament (EIM) lors des essais cliniques

Classe primaire par système et organe du MedDRA	Effets indésirables	Fréquence*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie hémorragique† Inhibition du facteur VIII††	Peu fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité†	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Paresthésie Céphalée†	Peu fréquent

Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash† Urticaire†	Fréquent Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgie†	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie† Inflammation au point d'injection Douleur au point d'injection	Fréquent Peu fréquent
Investigations	Anticorps non neutralisant positif (chez les PTA)	Peu fréquent

* Calculée selon le nombre de patients présentant des EIM sur un total de 225 patients observés, soit 135 patients traités antérieurement (PTA) et 90 patients n'ayant pas été traités auparavant (PNTA). Peu fréquent = fréquence $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; Fréquent = fréquence $\geq 1/100$ - $< 1/10$; Très fréquent = fréquence $\geq 1/10$.

† EIM chez des patients pédiatriques.

†† Dans une étude en cours portant sur des PNTA, 11 sujets ont développé des inhibiteurs à titre élevé et 7 des inhibiteurs à titre peu élevé. Un EIM sous forme de développement d'inhibiteurs a été signalé chez un total de 18 patients. Trois inhibiteurs à titre peu élevé se sont avérés éphémères et ont disparu durant le traitement régulier au Nuwiq^{MD} sans modification de la dose ou de la fréquence de traitement.

EIM = Effet indésirable du médicament; MedDRA = *Medical dictionary for regulatory activities*

La présence d'un anticorps non neutralisant contre le FVIII a été détectée chez un patient adulte traité antérieurement (PTA) lors de la consultation finale. L'échantillon a été analysé par le laboratoire central après huit dilutions. Un résultat positif n'a été obtenu que dans le cas de l'échantillon non dilué, et le titre d'anticorps était très faible. Aucune activité inhibitrice, comme mesurée par le test de Bethesda modifié, n'a été détectée chez ce patient. L'efficacité clinique et la RIV de Nuwiq^{MD} n'ont aucunement été entravées chez ce patient. Aucun inhibiteur du FVIII n'a été observé chez les PTA.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Des évaluations cliniques standard en laboratoire ont été effectuées dans le cadre de toutes les études. Aucun problème particulier n'a été relevé à l'égard d'un quelconque paramètre de laboratoire.

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

Sans objet.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux n'est connue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Chaque flacon de Nuwiq® comporte une étiquette faisant état de l'activité du FVIIIhr exprimée en UI par flacon. Cette teneur est déterminée selon le dosage chronométrique en un temps.

Le dosage et la durée du traitement de substitution dépendent de la gravité de la déficience en FVIII, du site et de l'étendue du saignement, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de FVIII administrées est exprimé en UI en vertu de la norme internationale actuelle de l'OMS pour les produits de FVIII. L'activité du FVIII dans le plasma est exprimée sous la forme d'un pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (par rapport à la norme internationale concernant le FVIII dans le plasma).

Une UI d'activité du FVIII équivaut à la quantité de FVIII dans 1 ml de plasma humain normal. Le calcul du dosage de FVIII requis repose sur la constatation empirique selon laquelle une UI de FVIII par kilogramme de poids corporel fait augmenter l'activité du FVIII dans le plasma d'environ 2 % par rapport à son activité normale, soit 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$UI\ requises = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée du FVIII (\%)} (UI/dl) \times 0,5 (UI/kg\ par\ UI/dl)$$
$$\text{Augmentation prévue du FVIII (\% de la normale)} = \frac{2 \times UI\ administrées}{\text{poids corporel (kg)}}$$

La quantité administrée et la fréquence d'administration devraient toujours être ajustées en fonction de l'efficacité clinique du produit chez le patient.

Dans certains cas (p. ex. en présence d'un inhibiteur de titre peu élevé), des doses plus importantes que celles recommandées peuvent être requises.

L'étude GENA-03 portant sur 59 patients âgés de 12 ans ou moins n'a permis de déterminer aucune contrainte posologique particulière chez les enfants.

Après 24 à 48 heures de traitements, afin d'éviter une augmentation excessive de l'activité coagulante du FVIII (FVIII:C), il convient d'envisager une réduction des doses ou un allongement de l'intervalle posologique.

Posologie recommandée et modification posologique

Le traitement devrait débuter sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie.

Dans le cas des épisodes hémorragiques suivants, l'activité du FVIII ne devrait pas tomber sous le niveau d'activité plasmatique donné (exprimé en pourcentage de la normale ou en UI/dl) au cours de la période correspondante. Selon les données d'études sur le profil pharmacocinétique de Nuwiq[®], on peut assurer le suivi du FVIII plasmatique au moyen de l'épreuve chromogène ou selon le dosage chromométrique en un temps (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Le Tableau 3 peut orienter la posologie relative aux épisodes hémorragiques et aux interventions chirurgicales.

Tableau 3 Recommandations posologiques

Traitement / contrôle des épisodes de saignement		
Degré de l'hémorragie	Taux de FVIII requis (%)	Fréquence des doses (en heures)/durée du traitement (en jours)
Mineure : Hémarthrose, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale précoce	20-40	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures. Au moins un jour, jusqu'à résorption de l'épisode hémorragique (soulagement de la douleur) ou jusqu'à guérison.
Modérée à majeure : Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus important	30-60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à ce que la douleur se résorbe et que l'incapacité disparaisse.
Pouvant mettre la vie en danger : Hémorragie intracrânienne, intra-abdominale, gastro-intestinale ou intrathoracique	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à ce que la menace soit écartée.

Gestion périopératoire		
Type d'intervention chirurgicale		
Mineure (y compris l'extraction dentaire)	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures, au moins un jour, jusqu'à guérison.
Majeure	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à guérison adéquate de la blessure, puis administrer le traitement pendant au moins 7 jours de plus afin de maintenir une activité du FVIII de 30 % à 60 % (UI/dl).

Prophylaxie

Les produits de FVIII peuvent également être administrés selon un horaire régulier pour la prophylaxie des hémorragies [3,4]. Pour une prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A sévère, la dose recommandée est de 30 à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Chez les enfants, la dose recommandée pour une prophylaxie régulière est de 30 à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel tous les deux jours ou trois fois par semaine. La posologie exacte doit être déterminée selon l'état clinique du patient et sa réponse au traitement.

Immunotolérance

Des produits de FVIII ont été administrés à des patients selon un régime à fortes doses afin d'induire la tolérance immune au FVIII, ce qui a pour effet de neutraliser l'activité des inhibiteurs. Il y a par contre absence de consensus parmi les médecins traitants en ce qui concerne le schéma thérapeutique optimal.

La collecte de données sur l'ITI avec Nuwiq® chez les patients présentant des inhibiteurs est en cours dans le cadre d'une étude sur des patients n'ayant pas été traités auparavant.

Dose oubliée

Si un patient en traitement prophylactique oublie une dose, il se doit de la prendre dès que possible et de poursuivre le traitement comme avant. Cependant, s'il se rend compte qu'il a oublié une dose, il ne doit pas doubler la dose suivante.

Dans le cas peu probable où un patient traversant un épisode hémorragique oublie une dose, il peut être souhaitable d'ajuster la dose suivante en fonction de son état clinique et de l'étendue du saignement.

Administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse à raison de 4 ml par minute.

Reconstitution

Nuwiq[®] se présente en flacon de simoctocog alfa de 250 / 500 / 1000 / 2000 / 2500 / 3000 ou 4000 UI. Toutes les solutions doivent être reconstituées avec le solvant fourni (2,5 ml d'eau stérile pour injection) au moyen du dispositif de transfert stérile également fourni afin d'obtenir les concentrations indiquées au Tableau 4. La solution reconstituée doit être utilisée dans les trois (3) heures qui suivent.

Tableau 4 Volume et concentrations

Concentration du flacon (UI)	Volume de solvant à ajouter au flacon (ml)	Volume approximativement disponible (ml)	Concentration nominale par ml (UI)
250	2,5	2,5	100
500	2,5	2,5	200
1000	2,5	2,5	400
2000	2,5	2,5	800
2500	2,5	2,5	1000
3000	2,5	2,5	1200
4000	2,5	2,5	1600

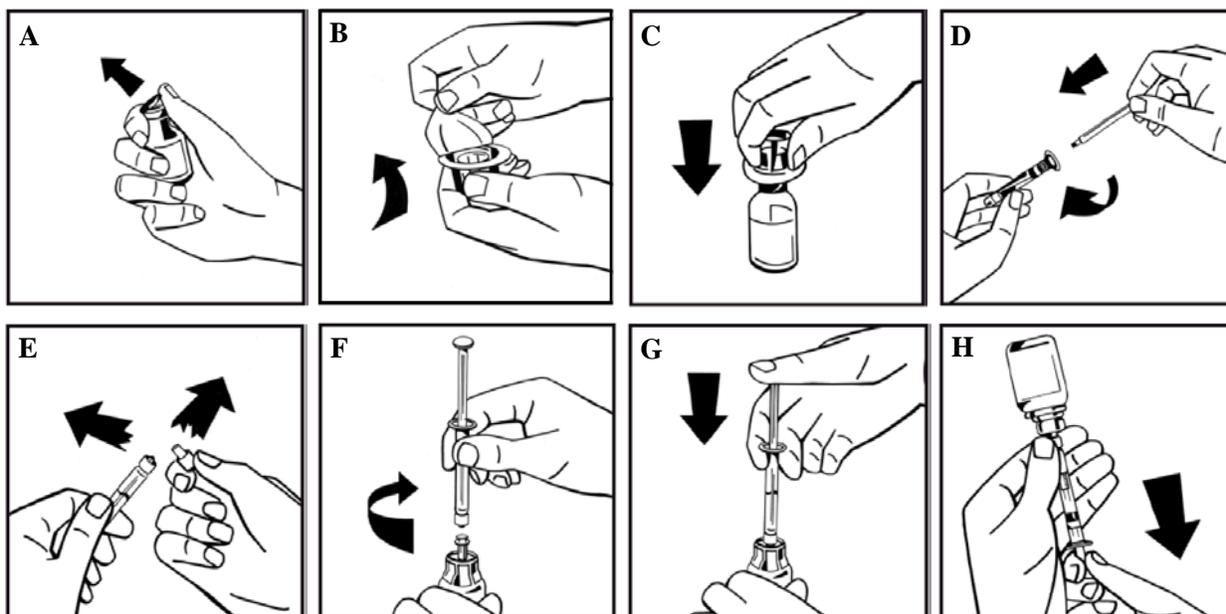
UI = Unités internationales

Instructions pour la reconstitution

1. Laissez la seringue contenant le solvant (eau pour injection) et le concentré du flacon hermétique atteindre la température ambiante. Cette température doit être maintenue pendant la reconstitution.
2. Enlevez le capuchon de plastique du flacon de concentré pour dégager le centre du bouchon en caoutchouc. N'enlevez ni le bouchon en caoutchouc gris ni l'anneau en métal qui couronne le flacon (Figure A).
3. Essuyez le dessus du flacon avec un tampon d'alcool (non fourni). Laissez l'alcool sécher.
4. Enlevez la pellicule en papier de l'emballage de l'adaptateur. Ne retirez pas l'adaptateur de son emballage (Figure B).
5. Placez le flacon de concentré sur une surface plane et tenez-le fermement. Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur, placez ce dernier au centre du bouchon en caoutchouc du flacon de concentré. Appuyez fermement sur l'emballage jusqu'à ce que la pointe de

l'adaptateur pénètre dans le bouchon du flacon. L'adaptateur s'enclenche alors sur le flacon (Figure C).

6. Enlevez la pellicule en papier qui recouvre l'emballage de la seringue préremplie. Saisissez l'extrémité du piston et évitez tout contact avec la tige. Vissez l'extrémité filetée du piston au cylindre de la seringue de solvant. Tournez le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une légère résistance se fasse sentir (Figure D).
7. Cassez l'embout de plastique inviolable de la seringue de solvant en le pliant de haut en bas jusqu'à ce qu'il cède. Ne touchez ni l'intérieur de l'opercule ni l'extrémité de la seringue (Figure E).
8. Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur.
9. Fixez solidement la seringue de solvant à l'adaptateur du flacon en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir (Figure F).
10. Enfoncez lentement le piston pour injecter la totalité du solvant dans le flacon de concentré (Figure G).
11. Sans retirer la seringue, agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. **NE PAS SECOUER**. Attendez que la poudre soit complètement dissoute.
12. Avant d'administrer la solution, assurez-vous qu'elle ne contient pas de particules. La solution doit être claire et incolore, pratiquement exempte de particules visibles. N'utilisez pas une solution trouble ou présentant des dépôts.
13. Retournez le flacon raccordé à la seringue et aspirez lentement la solution dans la seringue. Veillez à ce que la totalité du contenu du flacon soit transférée dans la seringue (Figure H).
14. Détachez la seringue pleine de l'adaptateur du flacon en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et jetez le flacon vide.



Nuwiq® doit être administré avec la seringue de solvant préremplie fournie avec le produit.

Si plusieurs flacons de Nuwiq® sont utilisés pour l'injection, le contenu de chaque flacon doit être dissous en suivant les instructions de la présente section.

Une grande seringue Luer Lock stérile peut également être utilisée pour recueillir le contenu dissous de chaque flacon de perfusion.

La solution reconstituée doit toujours être transférée du flacon à la seringue à l'aide de l'adaptateur dans des conditions d'asepsie. La seringue vide doit être retirée en laissant l'adaptateur en place. Ne retirez pas les seringues de solvant ou la grande seringue Luer Lock avant de pouvoir fixer la grande seringue Luer Lock à l'adaptateur suivant ou à la trousse de perfusion suivante.

La solution est alors prête à être administrée sur-le-champ ou dans les trois (3) heures suivant sa reconstitution. Si la solution n'est pas administrée immédiatement, le capuchon de protection en plastique hermétique doit être remis sur la seringue pleine. Ne pas réfrigérer la solution après sa reconstitution.

Instructions pour l'injection

À titre préventif, le pouls du patient devrait être pris avant et pendant l'injection. Si une hausse marquée du pouls survient, la vitesse d'injection doit être réduite ou l'administration doit être interrompue.

1. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool (non fourni).

2. Fixez la tubulure de perfusion fournie à la seringue. Insérez l'aiguille de perfusion dans la veine choisie. Si vous avez utilisé un garrot pour que la veine soit plus visible, vous devez le retirer avant de commencer à injecter la solution. Aucun sang ne doit pénétrer dans la seringue en raison du risque de formation de caillots de fibrine.
3. Injectez la solution dans la veine selon un débit de 4 ml par minute.
4. Après la perfusion, enlevez l'étiquette détachable portant le numéro de lot du flacon contenant le concentré de facteur et collez-la dans le livret consignnant vos injections de facteur.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

En cas de surdosage médicamenteux, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Nuwiq[®] a pour substance active le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), simoctocog alfa. Dans le plasma humain, le FVIII fait partie d'un complexe protéique à activité coagulante ; le FVIII est lié de façon non covalente à une protéine porteuse plus grosse, à savoir le facteur de von Willebrand (FvW). Le FVIII activé participe à la voie intrinsèque de la coagulation sanguine, agissant comme cofacteur de l'activation médiée du FX par le facteur IXa (FIXa). Les patients atteints d'hémophilie A présentent une déficience en FVIII, et sont donc prédisposés à des épisodes de saignements récurrents.

Nuwiq[®] ne contient pas de FvW, et ne doit donc pas servir à traiter la maladie de von Willebrand.

Pharmacodynamique

Les effets pharmacodynamiques du FVIII humain recombinant administré sous forme de produit pharmaceutique sont les mêmes que ceux du FVIII de la coagulation endogène.

Perfusé chez un patient hémophile, le FVIII se lie au FvW dans la circulation sanguine de ce patient. Le FVIII activé (FVIIIa) agit comme cofacteur du FIXa et accélère la conversion du FX en FX activé (FXa). Le FXa convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui permet la formation d'un caillot.

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe dû à un taux réduit de FVIII. Elle cause des hémorragies abondantes dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou à la suite de traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Un traitement de substitution permet d'accroître le taux plasmatique du FVIII, ce qui corrige temporairement la déficience en FVIII et le risque hémorragique.

Pharmacocinétique

Un total de 22 patients traités antérieurement (20 adultes et 2 adolescents) ont pris part à l'étude clinique de base GENA-01, qui portait sur les propriétés pharmacocinétiques (PK) de Nuwiq® à titre de principale mesure des résultats (voir le Tableau 5).

Les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous ont été obtenus après administration d'une dose PK nominale de 50 UI/kg de poids corporel. Les échantillons de plasma ont été analysés dans un laboratoire central au moyen de l'épreuve chromogène et selon le dosage chromométrique en un temps afin de déterminer le FVIII. Une analyse PK complémentaire effectuée après 6 mois de traitement prophylactique a généré des résultats comparables.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq® déterminés selon le dosage chromométrique en un temps chez des patients atteints d'hémophilie A sévère traités antérieurement

Population étudiée	Adolescents et adultes	Adolescents et adultes	Patients pédiatriques
	Évaluation initiale (n = 22)	Évaluation après 6 mois (n = 21)	Évaluation initiale (n = 26)
Paramètre PK	Moyenne ± ÉT Médiane (fourchette)	Moyenne ± ÉT Médiane (fourchette)	Moyenne ± ÉT Médiane (fourchette)
SSC (h UI/ml)	17,95 ± 5,57 17,37 (7,52–29,76)	16,86 ± 6,12 16,86 (5,63-29,34)	10,92 ± 3,80 11,11 (4,44-20,47)
SSC _{norm} (h·UI/ml/(UI/kg))	0,37 ± 0,11 0,35 (0,17-0,64)	0,34 ± 0,11 0,34 (0,13-0,57)	0,24 ± 0,08 0,25 (0,10-0,45)
C _{maxnorm} (UI/ml/(UI/kg))	0,022 ± 0,003 0,021 (0,017-0,028)	0,021 ± 0,003 0,021 (0,015-0,027)	0,017 ± 0,003 0,017 (0,011-0,023)
T _{1/2} (h)	17,05 ± 11,23 13,66 (11,06-64,75)	14,05 ± 4,70 12,89 (7,35-27,83)	12,50 ± 4,17 12,15 (4,68-22,38)
RIV (%/UI/kg)	2,14 ± 0,27 2,13 (1,71-2,79)	2,05 ± 0,31 1,99 (1,51-2,68)	1,61 ± 0,29 1,60 (1,05-2,24)
TSM (h)	22,47 ± 14,19 18,12 (12,09-81,35)	18,82 ± 6,83 17,70 (9,19-38,54)	15,82 ± 5,51 14,99 (5,86-31,16)
CL (ml/h/kg)	2,96 ± 0,97 2,86 (1,56-6,01)	3,39 ± 1,42 2,91 (1,75-7,62)	4,73 ± 1,87 4,07 (2,21-9,80)
V _{éc} (ml/kg)	59,75 ± 19,76 54,55 (42,24-126,64)	56,90 ± 9,07 53,88 (42,75-71,63)	67,18 ± 13,27 64,31 (45,58-98,33)

SSC = Surface sous la courbe (FVIII:C) ; SSC_{norm} = SSC divisée par la dose ; C_{maxnorm} = Concentration plasmatique maximale divisée par la dose ; CL = Clairance ; FVIII:C = activité coagulante du FVIII ; RIV = Récupération

progressive *in vivo* ; TSM = Temps de séjour moyen ; PK = Pharmacocinétique ; ÉT = Écart-type ; $T_{1/2}$ = Demi-vie terminale ; $V_{\text{éé}}$ = Volume de distribution à l'état d'équilibre

Absorption

Voir le Tableau 5 pour plus de renseignements au sujet de la RIV, de la surface sous la courbe (SSC) et du volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{\text{éé}}$).

Distribution

Le FVIII perfusé se lie au facteur de von Willebrand endogène dans la circulation sanguine du patient et est principalement distribué dans le compartiment intravasculaire [5].

Métabolisme

Sans objet.

Excrétion

En l'absence d'hémorragie, le FVIII est éliminé par une protéine liée au récepteur des lipoprotéines de faible densité (LRP) et par le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL-R) [6]. En cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale, la consommation de FVIII se produit à la source du saignement.

Populations particulières et états pathologiques

La PK des patients pédiatriques est présentée au Tableau 6 (6 à 12 ans et 2 à 5 ans). Selon les études documentées, la RIV et la $T_{1/2}$ étaient plus faibles chez les jeunes enfants que chez les adultes alors que la clairance était plus élevée, ce qui peut s'expliquer en partie par le fait bien connu que le volume plasmatique par kilogramme de poids corporel est plus élevé chez les plus jeunes patients [7,8,9]. Une analyse complémentaire de la RIV après 6 mois de traitement prophylactique a généré des résultats comparables.

Des doses et une fréquence d'administration plus élevées peuvent être envisagées chez les plus jeunes patients ; toutefois, aucune variation marquée des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les patients âgés de 2 à 5 ans et ceux âgés de 6 à 12 ans.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq® déterminés selon le dosage chronométrique en un temps chez des enfants atteints d'hémophilie A sévère traités antérieurement, en fonction de l'âge

Groupe d'âge	2 à 5 ans (n = 13)	6 à 12 ans (n = 13)
Paramètre PK	Moyenne ± ÉT Médiane (fourchette)	Moyenne ± ÉT Médiane (fourchette)
SSC (h UI/ml)	10,07 ± 4,60 8,38 (4,44-20,47)	11,77 ± 2,72 11,51 (7,47-17,91)
SSC _{norm} (h·UI/ml/(UI/kg))	0,22 ± 0,10 0,19 (0,10-0,45)	0,26 ± 0,06 0,25 (0,17-0,40)
C _{maxnorm} (UI/ml/(UI/kg))	0,016 ± 0,002 0,017 (0,012-0,019)	0,017 ± 0,004 0,017 (0,011-0,023)
T _{1/2} (h)	11,91 ± 5,36 10,09 (4,68-22,38)	13,08 ± 2,59 12,80 (8,74-16,13)
RIV (%/UI/kg)	1,57 ± 0,17 1,60 (1,22-1,87)	1,64 ± 0,38 1,58 (1,05-2,24)
TSM (h)	15,11 ± 7,35 12,19 (5,86-31,16)	16,53 ± 2,87 15,74 (12,65-21,06)
CL (ml/h/kg)	5,41 ± 2,32 5,40 (2,21-9,80)	4,05 ± 0,92 3,93 (2,52-6,05)
V _{ée} (ml/kg)	68,29 ± 10,42 66,90 (55,09-85,81)	66,07 ± 15,99 59,46 (45,58-98,33)

SSC = Surface sous la courbe (FVIII:C) ; SSC_{norm} = SSC divisée par la dose ; C_{maxnorm} = Concentration plasmatique maximale divisée par la dose ; CL = Clairance ; FVIII:C = activité coagulante du FVIII ; RIV = Récupération progressive *in vivo* ; TSM = Temps de séjour moyen ; PK = Pharmacocinétique ; ÉT = Écart-type ; T_{1/2} = Demi-vie terminale ; V_{ée} = Volume de distribution à l'état d'équilibre

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez Nuwiq® et le solvant au réfrigérateur à une température de +2 °C à +8 °C jusqu'à la date de péremption indiquée. Nuwiq® peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) jusqu'à un mois, sans excéder la date de péremption. Une fois que le produit a été retiré du réfrigérateur, il ne doit plus y être replacé. Indiquer la date de début de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur du produit. Conservez le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'injection. La solution reconstituée doit être utilisée en une seule fois. La solution reconstituée doit être utilisée sur-le-champ ou dans les trois

heures suivant la reconstitution. Conservez la solution reconstituée à température ambiante. Ne pas réfrigérer après reconstitution. Toute solution restante doit être jetée.

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Nuwiq® ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicamenteux.

Précautions particulières en matière d'entreposage

Ne pas congeler. Conservez le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière. Gardez hors de vue et de portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

La poudre lyophilisée ne devrait être reconstituée qu'avec le solvant fourni (2,5 ml d'eau pour injection) au moyen de la trousse d'injection également fournie. Agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution, la solution doit être aspirée dans la seringue. **Il convient d'inspecter visuellement la solution reconstituée pour déceler la présence de particules ou une éventuelle décoloration préalablement à son administration.** La solution doit être limpide et incolore. N'utilisez pas une solution trouble ou présentant des dépôts. Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Nature et contenu du récipient

Le médicament Nuwiq® consiste en une poudre et un solvant pour solution injectable.

Le médicament Nuwiq® est conditionné et lyophilisé dans des flacons de 8 ml en verre transparent de type 1 (Ph. Eur.). Les flacons sont fermés au moyen de bouchons en bromobutyle enrobé (Ph. Eur.) recouverts de capsules amovibles en aluminium qui n'entrent pas en contact direct avec Nuwiq®.

Le solvant qui sert à la reconstitution du médicament (2,5 ml d'eau stérilisée pour injection) est fourni dans des seringues préremplies.

Formats d'emballage

Nuwiq® 250 / 500 / 1000 / 2000 / 2500 / 3000 / 4000 UI dans 2,5 ml

1 emballage contient :

1 flacon contenant 250 / 500 / 1000 / 2000 / 2500 / 3000 ou 4000 UI de simoctocog alfa (poudre)

- 1 seringue préremplie avec 2,5 ml d'eau stérilisée pour injection
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 aiguille à ailettes

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B)
Nom chimique :	simoctocog alfa
Formule moléculaire et masse moléculaire :	1440 acides aminés d'une masse moléculaire approximative de 170 kDa
Formule développée :	Sans objet

Caractéristiques du produit

Nuwiq[®] (facteur antihémophilique [recombinant], simoctocog alfa) est une glycoprotéine ayant une masse moléculaire approximative de 170 kDa qui comprend les domaines A1-A2 + A3-C1-C2 du FVIII mais dont le domaine B, présent dans le FVIII provenant du plasma entier, a été dépourvu. La protéine purifiée comporte 1440 acides aminés. La séquence d'acides aminés est comparable à la forme 90 kDa + 80 kDa du FVIII de plasma humain (c.-à-d. dépourvu du domaine B [DDB]). Il a été démontré que Nuwiq[®] est entièrement sulfaté à Tyr1680, ce qui est important pour la liaison du FVIII au facteur de von Willebrand [1,2,10].

Le FVIII participe à la voie intrinsèque de la coagulation sanguine, agissant comme cofacteur de l'activation médiée du FX par le facteur IXa. Dans le plasma humain, le FVIII est lié de façon non covalente à une protéine porteuse plus grosse (facteur de von Willebrand). Les patients atteints d'hémophilie A présentent une déficience en FVIII, et sont donc prédisposés à des épisodes de saignement récurrents. Dans le plasma, le FVIII est présent en tant qu'hétérodimère composé d'une chaîne légère (domaines A3, C1 et C2) et d'une chaîne lourde (domaines A1, A2 et B). Puisque le domaine B n'est pas nécessaire à l'activité coagulante du FVIII, les patients atteints d'hémophilie A peuvent être traités avec succès avec des concentrés de FVIII DDB.

Nuwiq[®] est un concentré de FVIII recombinant de quatrième génération DDB qui ne contient que les éléments directement associés à la fonction de la molécule dans la cascade de la coagulation. Nuwiq[®] est produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules HEK 293F génétiquement modifiées. Aucune matière d'origine humaine ou animale n'est ajoutée durant

le processus de fabrication ni au médicament final, de sorte qu'il est intrinsèquement exempt de pathogènes à diffusion hématogène.

Le produit obtenu est concentré et purifié au fil d'une série d'étapes de chromatographie, inclusion faite d'un traitement par solvant-détergent pour l'inactivation/élimination des virus. De plus, la taille réduite de la molécule de FVIII_{hr} DDB – par rapport à celle du FVIII entier – a permis l'introduction de la nanofiltration comme seconde étape de réduction des virus dans le cadre du processus de purification de la substance active, ce qui augmente significativement l'innocuité du produit.

Les modifications post-traductionnelles de Nuwiq[®] sont comparables au FVIII de coagulation endogène chez les personnes en bonne santé. Par conséquent, les épitopes antigènes d'hydrate de carbone, comme décrit pour le FVIII recombinant exprimé dans les lignées cellulaires de hamster, sont absents [1]. Les études de caractérisation visant à examiner la structure et la fonction protéique ont démontré que Nuwiq[®] possède une structure et une fonction semblables à celles du FVIII dérivé du plasma et d'autres produits de FVIII recombinant.

Inactivation virale

Nuwiq[®] est produit dans une lignée cellulaire humaine exempte de tout virus endogène ou infectieux. Le processus de purification de Nuwiq[®] comporte deux étapes précises d'inactivation/élimination des virus. Un traitement chimique par solvant-détergent avec un solvant, le phosphate de tri(n-butyle), et un détergent, le Triton X-100 (Octoxynol), est inclus pour inactiver les virus enveloppés, et une nanofiltration est incluse pour éliminer les virus non enveloppés. De plus, une clairance subséquente des virus possiblement présents peut découler du processus de purification, bien que la capacité de clairance des étapes décrites n'ait pas été officiellement évaluée.

ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

L'efficacité et l'innocuité de Nuwiq^{MD} ont été évaluées dans le cadre de trois études pivotales multicentriques et multinationales (GENA-01, GENA-08 et GENA-03) auprès de PTA. L'étude GENA-03 portait sur des sujets pédiatriques âgés de 2 à 12 ans. Toutes ces études visaient à évaluer l'efficacité de Nuwiq^{MD} en matière de saignement provoqué, de métrorragie et de prophylaxie chirurgicale. De plus, à l'exception de GENA-01, toutes les études visaient à évaluer l'efficacité du produit en prophylaxie. L'immunogénicité de Nuwiq^{MD} est en outre évaluée dans le cadre de l'étude multicentrique et multinationale GENA-05 actuellement en cours et portant sur des PNTA, dont une analyse intermédiaire planifiée fournit des résultats.

Aspect démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Un résumé des caractéristiques démographiques des études et de la structure des essais de Nuwiq[®] figure au Tableau 7.

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des études et de la structure des essais

Objectif principal	Structure	Posologie et durée	Patients Sexe Ethnie	Âge [années] Moyenne (fourchette)
GENA-01				
Déterminer la PK de Nuwiq® en ce qui concerne le FVIII:C et la comparer à celle d'un concentré homologué de FVIIIr entier chez des PTA atteints d'hémophilie A sévère.	Prospective, randomisée, contrôlée activement, en chassé-croisé, en essai ouvert, multicentrique. Phase II	<p>Dosage PK et RIV : 50 UI/kg</p> <p>Traitement des ÉS : <i>ÉS mineurs :</i> 20-30 UI de FVIII/kg de poids corporel toutes les 12 à 24 heures jusqu'à résorption de l'ÉS <i>ÉS modérés à majeurs :</i> 30-40 UI de FVIII/kg de poids corporel toutes les 12 à 24 heures jusqu'à résorption de l'ÉS <i>ÉS majeurs à hémorragies pouvant mettre la vie en danger</i> Dose initiale de 50-60 UI de FVIII/kg de poids corporel, suivie d'une dose de 20-25 UI de FVIII/kg de poids corporel toutes les 8 à 12 heures jusqu'à résorption de l'ÉS</p> <p>Prophylaxie chirurgicale : <i>Interventions chirurgicales mineures (y compris l'extraction dentaire) :</i> 25-30 UI de FVIII/kg de poids corporel dans les 3 heures précédant l'intervention chirurgicale afin d'atteindre le maximum cible d'environ 50 % à 60 %, puis toutes les 12 à 24 heures jusqu'à guérison complète. Concentration minimale – ~30 % <i>Interventions chirurgicales majeures :</i> 50 UI de FVIII/kg de poids corporel dans les 3 heures précédant l'intervention chirurgicale afin d'atteindre le maximum cible d'environ 100 %, puis, si nécessaire, toutes les 6 à 12 heures initialement et pendant ≥ 6 jours jusqu'à guérison complète. Concentration minimale – ~50 %</p> <p>Durée ≥ 6 mois et ≥ 50 JE (les essais cliniques ont pris fin à la fin de septembre 2012, sans égard au nombre de JE)</p>	22 PTA de sexe masculin atteints d'hémophilie A sévère 18 de race blanche 3 de race noire ou afro-américaine 1 Amérindien ou natif de l'Alaska	39,6 (12–65) (y compris 2 adolescents âgés de 12 et 14 ans)

Objectif principal	Structure	Posologie et durée	Patients Sexe Ethnie	Âge [années] Moyenne (fourchette)
GENA-08				
Déterminer l'efficacité de Nuwiq® chez des PTA atteints d'hémophilie A sévère durant le traitement prophylactique, lors du traitement des ÉS et en prophylaxie chirurgicale	Prospective, en essai ouvert, internationale, multicentrique Phase III	<p>Dosage RIV : Comme dans GENA-01</p> <p>Traitement prophylactique : 30–40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Deux augmentations de dose de 5 UI/kg de poids corporel permises en cas de réaction inadéquate (≥ 2 ÉS spontanés à l'intérieur de 1 mois)</p> <p>Traitement des ÉS : Comme dans GENA-01</p> <p>Prophylaxie chirurgicale : Comme dans GENA-01</p> <p>Durée ≥ 50 JE et ≥ 6 mois</p>	32 PTA de sexe masculin atteints d'hémophilie A sévère 29 de race blanche 3 de race asiatique	37,3 (18-75)
GENA-03				
Évaluer l'efficacité clinique de Nuwiq® en matière de prévention et de traitement des hémorragies intercurrentes	Prospective, non contrôlée, en essai ouvert, multinationale, multicentrique Phase III	<p>Dosage PK et RIV : Comme dans GENA-01, comparativement au produit de FVIII précédemment administré (chez 50 % des patients)</p> <p>Traitement prophylactique : 30–40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux ou 3 fois par semaine. Deux augmentations de dose de 5 UI/kg de poids corporel permises en cas de réaction inadéquate (≥ 2 ÉS spontanés à l'intérieur de 1 mois)</p> <p>Traitement des ÉS : Comme dans GENA-01</p> <p>Prophylaxie chirurgicale : Comme dans GENA-01</p> <p>Durée ≥ 50 JE et ≥ 6 mois</p>	59 PTA de sexe masculin atteints d'hémophilie A sévère (Analyse PK : 2 à 5 ans n = 13 ; 6 à 12 ans n = 13 ; Efficacité/innocuité : 2 à 5 ans n = 29 6 à 12 ans n = 30 59 de race blanche	6,1 (2-12)

Objectif principal	Structure	Posologie et durée	Patients Sexe Ethnie	Âge [années] Moyenne (fourchette)
GENA-05				
<p>Étudier l'immunogénicité de Nuwiq^{MD} chez 100 patients non traités antérieurement (PNTA) atteints d'hémophilie A sévère (FVIII:C < 1 %)</p>	<p>Prospective, multicentrique, multinationale, en essai ouvert, non contrôlée</p> <p>Phase III</p>	<p>Dosage</p> <p>Un traitement prophylactique a été recommandé.</p> <p>Prophylaxie : 20-50 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux, ou une fois par semaine suivie de deux et trois fois par semaine.</p> <p>Traitement des ÉS : <i>ÉS mineurs :</i> 20-30 UI de FVIII/kg de poids corporel afin d'atteindre un maximum cible d'environ 40 % à 60 %, puis toutes les 8 à 24 heures jusqu'à résorption de l'ÉS. <i>ÉS modérés à majeurs :</i> 30-40 UI de FVIII/kg de poids corporel afin d'atteindre un maximum cible d'environ 60% à 80%, puis toutes les 6 à 24 heures jusqu'à résorption de l'ÉS. <i>ÉS majeurs à hémorragies pouvant mettre la vie en danger :</i> Dose initiale de 40-60 UI de FVIII/kg de poids corporel afin d'atteindre un maximum cible d'environ 100 % à 120 %, suivie d'une dose de 20-50 UI de FVIII/kg de poids corporel toutes les 6 à 12 heures jusqu'à résorption de l'ÉS.</p> <p>Prophylaxie chirurgicale : <i>Interventions chirurgicales mineures (y compris l'extraction dentaire) :</i> 25-30 UI de FVIII/kg de poids corporel dans les 3 heures précédant l'intervention chirurgicale afin d'atteindre un maximum cible > 30 %, puis toutes les 12 à 24 heures au besoin. Concentration minimale ≥ 30 %. <i>Interventions chirurgicales majeures :</i> 40-60 UI de FVIII/kg de poids corporel dans les 3 heures précédant l'intervention chirurgicale afin d'atteindre un maximum cible d'environ 100 %, puis, si nécessaire, toutes les 6 à 12 heures initialement et pendant au moins 6 à 14 jours jusqu'à guérison complète et retour au traitement prophylactique si possible. Concentration minimale > 50 %.</p>	<p>100 PTA prévus de sexe masculin atteints d'hémophilie A sévère</p> <p>Dans l'analyse intermédiaire : 95 inclus, 90 traités avec Nuwiq^{MD}, dont 85 ont subi au moins un test de dépistage d'inhibiteurs après le JE1</p>	<p>1,7 (0-12,2) (dans l'analyse intermédiaire)</p>

Objectif principal	Structure	Posologie et durée	Patients Sexe Ethnie	Âge [années] Moyenne (fourchette)
		<p>RIV (facultative) : 40 UI/kg de poids corporel</p> <p>ITI : <i>Mauvais répondeurs (< 5 UB) :</i> 50-100 UI de FVIII/kg de poids corporel par jour ou un jour sur deux. <i>Bons répondeurs (≥ 5 UB) :</i> 100-150 UI de FVIII/kg de poids corporel toutes les 12 heures. Après une ITI fructueuse, une réduction continue d'environ 10 % de la dose initiale d'ITI devait être entreprise jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir un traitement prophylactique de 30-50 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Toute autre approche à l'ITI était possible.</p> <p>Durée 100 JE sur un maximum de 5 ans après dépistage. ITI : maximum de 36 mois.</p>		

SSC = Surface sous la courbe ; ÉS = Épisode de saignement ; JE = Jour d'exposition ; FVIII:C = Activité de coagulation du Facteur VIII ; RIV = Récupération progressive *in vivo* ; PK = Pharmacocinétique ; PTA = Patients traités antérieurement ; ITI = Induction de la tolérance immune ; UB = Unité de Bethesda.

Patients adolescents et adultes traités antérieurement

Prophylaxie

Dans le cadre de l'étude pivotale GENA-08, 32 patients ont reçu un traitement prophylactique avec Nuwiq®. Des 32 sujets, 24 comptaient au moins 50 JE et ont été suivis pendant au moins 6 mois ; 31 sujets ont accumulé plus de 50 JE et ont participé à l'étude pendant au moins 176 jours. La dose prophylactique moyenne était de 32,8 UI/kg de poids corporel, et elle était administrée tous les deux jours. Dans le cadre de l'étude pivotale, 50 % des patients n'ont présenté aucun saignement. L'efficacité globale du traitement prophylactique a été évaluée en fonction du taux d'épisodes de saignement (ÉS) (voir le Tableau 8).

Tableau 8 Taux annualisés d'ÉS au terme de l'étude pivotale

	GENA-08
--	----------------

	(n = 32 sujets) 36 ÉS
ÉS spontanés	0 (0 – 8,6)
ÉS liés à un traumatisme	0 (0 – 8,3)
Tous les ÉS	0,90 (0 – 14,7)

Les données sont exprimées sous la forme d'une fourchette de médianes.

ÉS = Épisode de saignement

Traitement des épisodes de saignement

L'efficacité de Nuwiq® dans le cadre du traitement sur demande des ÉS a été évaluée chez 22 adultes et adolescents atteints d'hémophilie A sévère traités antérieurement (étude GENA-01). De ces 22 sujets, 17 comptaient au moins 50 jours d'exposition. Tous les patients comptaient au moins 150 JE antérieurs à un concentré de FVIII.

Dans le cadre de cette étude, un total de 986 ÉS ont été traités avec Nuwiq®. Au total, 416 d'entre eux (42,2 %) étaient mineurs, 566 (57,4 %) étaient de modérés à majeurs et 3 (0,3 %) étaient de majeurs à mortels. La gravité d'un ÉS est restée inconnue. La dose moyenne pour le traitement sur demande était de 32,3 UI/kg de poids corporel. Le nombre médian (fourchette) de perfusions requises pour arrêter un ÉS était de 1,0 (fourchette de 1–13). La durée moyenne de traitement des ÉS était de 1,1 jour.

L'efficacité globale du traitement sur demande a été évaluée en fonction de critères comprenant l'amélioration des signes objectifs du saignement, le nombre de perfusions requises pour contrôler le saignement et le temps requis avant de noter une amélioration. Le pourcentage de traitements fructueux d'ÉS (évaluation « bonne » ou « excellente ») était de 94,4 % (931/986 ÉS). Le taux d'ÉS traités avec succès à l'aide de seulement 1 ou de 2 perfusions était de 96,8 % (954/986 ÉS).

L'efficacité de Nuwiq® en ce qui concerne le traitement des hémorragies intercurrentes durant la prophylaxie a été évaluée chez 32 adultes atteints d'hémophilie A sévère traités antérieurement (GENA-08).

Ces patients ont eu un total de 30 ÉS traités avec Nuwiq®. L'efficacité a été jugée excellente ou bonne chez 100 % de ces patients.

Des 30 ÉS, 88,9 % ont été traités à l'aide de seulement une ou de deux perfusions. La dose moyenne de Nuwiq® par perfusion en ce qui concerne le traitement des hémorragies intercurrentes était de 33,3 UI/kg de poids corporel.

Un résumé des deux études sur les adultes visant à évaluer l'efficacité de Nuwiq® dans le traitement des ÉS figure au Tableau 9.

Tableau 9 Efficacité de Nuwiq® dans le traitement des épisodes de saignement, nombre de perfusions utilisées pour traiter les ÉS et doses par perfusion dans le cadre des études cliniques GENA-01 et GENA-08

Évaluation de l'efficacité	GENA-01 (n = 22 sujets)	GENA-08 (n = 32 sujets)
Nombre d'ÉS	997	44
Nombre d'ÉS traités	986	30
Tout ÉS (N)	986	28*
Excellente	60,3	71,4
Bonne	34,1	28,6
Modérée	5,5	–
Aucune	–	–
Nombre de perfusions Médiane (fourchette)	1,0 (1-13)	1,0 (1-12)
Dose par perfusion (UI/kg) Moyenne ± ÉT (fourchette)	32,3 ± 10,6 (7-61)	33,3 ± 6,7 (20-53)

Les données sur l'efficacité sont exprimées sous forme de pourcentages.

* Pour 2 des ÉS, aucune évaluation de l'efficacité n'était disponible.

ÉS = Épisode de saignement ; N = Nombre d'ÉS.

Prophylaxie chirurgicale :

Dans le cadre des 2 études sur les adultes et les adolescents, l'efficacité de Nuwiq® en prophylaxie chirurgicale a été évaluée à l'égard de 7 interventions chirurgicales chez 7 patients adultes atteints d'hémophilie A sévère ; 5 interventions se classaient dans la catégorie des interventions chirurgicales majeures (voir le Tableau 10). L'efficacité a été jugée excellente dans 6 interventions chirurgicales (85,7 %) et modérée dans une intervention chirurgicale (14,3 %).

Tableau 10 Description des interventions chirurgicales majeures dans le cadre des études cliniques sur les adultes et les adolescents

Étude Patient	Description de l'intervention chirurgicale	Différence entre la perte de sang moyenne réelle et prévue (ml)	Nombre de perfusions	Dose totale (UI/kg)	Évaluation de l'efficacité globale (chirurgien/hématologue)
GENA-01					
010601	Révision totale du genou droit	0	15	746,88	Excellente/Excellente
GENA-08					
080302	Arthroscopie articulaire	50	25	1028,74	Modérée/modérée
081402	Débridements arthroscopiques bilatéraux de l'articulation de la cheville	-20	9	320,92	Excellente/Excellente
081501	Remplacement complet de la hanche	-500	16	480,39	Excellente/Excellente
081701	Cholécystectomie et biopsie du foie	nd	5	183,33	Excellente/Excellente

UI = Unité internationale ; nd = non disponible

Innocuité

Aucun inhibiteur du FVIII n'a été détecté chez les patients des deux études. Les effets indésirables étaient essentiellement de ceux qu'on s'attend à observer dans une population de patients atteints d'hémophilie A. Voir la section Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques.

Patients pédiatriques traités antérieurement

Efficacité

L'efficacité et l'innocuité de Nuwiq® ont été évaluées dans le cadre d'une étude pédiatrique (GENA-03) portant sur 59 enfants âgés de 2 à 12 ans ; 57 des patients comptaient au moins 50 JE ; tous les patients comptaient au moins 50 JE antérieurs à un concentré de FVIII ; la dose prophylactique moyenne était de 38,9 UI/kg de poids corporel, et administrée tous les deux jours ou 3 fois par semaine ; 45,8 % des patients n'ont présenté aucun saignement en cours de traitement prophylactique avec Nuwiq®. Le taux médian (fourchette) annualisé de tous les ÉS était de 1,9 (0-20,7). Le taux d'ÉS spontanés était de 0 (0-13,8) et le taux d'ÉS liés à un traumatisme était de 1,57 (0-18,6). La prophylaxie avec Nuwiq® a été jugée excellente ou bonne chez 96,6 % des patients ayant eu des ÉS spontanés, chez 98,3 % des patients ayant eu des ÉS liés à un traumatisme et chez 91,5 % de l'ensemble des patients ayant eu des ÉS.

L'efficacité de Nuwiq® dans le traitement des hémorragies intercurrentes a été jugée excellente ou bonne dans 82,4 % des ÉS. Une ou deux perfusions ont été suffisantes pour traiter 81,3 % des ÉS et le nombre médian (fourchette) de perfusions requises pour arrêter un ÉS était de 1,0 (fourchette de 1-22). La dose moyenne utilisée pour le traitement des hémorragies intercurrentes était de 45,1 UI/kg de poids corporel. L'efficacité de Nuwiq® a été évaluée chez 5 patients pédiatriques atteints d'hémophilie A sévère ayant subi une intervention chirurgicale majeure. L'efficacité hémostatique de Nuwiq® s'est avérée excellente dans toutes les interventions chirurgicales (voir le Tableau 11).

Tableau 11 Description des interventions chirurgicales majeures dans le cadre des études cliniques sur les enfants (âgés de 2 à 12 ans)

Étude Patient	Description de l'intervention chirurgicale	Différence entre la perte de sang moyenne réelle et prévue (ml)	Nombre de perfusions	Dose totale (UI/kg)	Évaluation de l'efficacité globale (chirurgien/hématologue)
034114	Implantation de cathéter implantable	10	20	593,22	Excellente/Excellente
036102	Circoncision	-10	5	183,33	Excellente/Excellente
036103	Remplacement de cathéter implantable	-40	3	150,00	Excellente/Excellente
036301	Implantation de cathéter implantable	0	5	233,33	Excellente/Excellente
036302	Implantation de cathéter implantable	2	4	170,00	Excellente/Excellente

UI = Unités internationales

Innocuité

Aucun patient n'a développé des inhibiteurs du FVIII durant l'étude. Les effets indésirables étaient essentiellement de ceux qu'on s'attend à observer dans une population de patients atteints d'hémophilie A et observée sur une certaine période. Voir la section Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques.

Études comparatives de biodisponibilité

Adultes et adolescents traités antérieurement

L'étude pivotale GENA-01 portait sur la biodisponibilité de Nuwiq® chez des adultes (et 2 adolescents) traités antérieurement par comparaison avec un FVIII recombinant entier. Les données PK de Nuwiq® sont présentées dans le Tableau 5. Des résultats comparables ont été obtenus pour Nuwiq® et Kogenate, comme l'indique le Tableau 12.

Tableau 12 Étude comparative de biodisponibilité chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A sévère traités antérieurement (n = 22)

Paramètre PK	Dosage chromométrique en un temps	
	Moyenne ± ÉT Médiane (fourchette)	
	Nuwiq®	Kogenate
SSC (h UI/ml)	17,95 ± 5,57 17,37 (7,52-29,76)	24,22 ± 6,04 23,88 (14,68-36,71)
SSC _{norm} (h·UI/ml/(UI/kg))	0,37 ± 0,11 0,35 (0,17-0,64)	0,38 ± 0,10 0,37 (0,24-0,63)
C _{maxnorm} (UI/ml/(UI/kg))	0,022 ± 0,003 0,021 (0,017-0,028)	0,021 ± 0,003 0,020 (0,015-0,026)
T _{1/2} (h)	17,05 ± 11,23 13,66 (11,06-64,75)	18,75 ± 5,94 17,21 (10,61-30,30)
RIV (%/UI/kg)	2,14 ± 0,27 2,13 (1,71-2,79)	2,03 ± 0,28 1,99 (1,51-2,58)
TSM (h)	22,47 ± 14,19 18,12 (12,09-81,35)	24,18 ± 6,76 22,43 (14,98-37,71)
CL (ml/h/kg)	2,96 ± 0,97 2,86 (1,56-6,01)	2,82 ± 0,72 2,72 (1,59-4,13)
V _{ée} (ml/kg)	59,75 ± 19,76 54,55 (42,24-126,64)	64,81 ± 12,84 64,48 (44,47-87,78)

SSC = Surface sous la courbe (FVIII:C) ; SSC_{norm} = SSC divisée par la dose ; C_{maxnorm} = Concentration plasmatique maximale divisée par la dose ; CL = Clairance ; FVIII:C = activité coagulante du FVIII ; RIV = Récupération progressive *in vivo* ; TSM = Temps de séjour moyen ; PK = Pharmacocinétique ; ÉT = Écart-type ; T_{1/2} = Demi-vie terminale ; V_{ée} = Volume de distribution à l'état d'équilibre

Enfants traités antérieurement

La biodisponibilité de Nuwiq® a été étudiée chez 26 patients pédiatriques atteints d'hémophilie A sévère traités antérieurement (13 âgés de 2 à 5 ans et 13 âgés de 6 à 11 ans) comparativement aux patients ayant précédemment utilisé des concentrés de FVIII, inclusion faite de produits recombinants dérivés du plasma et entiers. Les données PK sont présentées dans le Tableau 5 et le Tableau 6.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

La protéine FVIII humaine DDB est une substance bien établie dans le traitement de l'hémophilie A, et elle présente un mode de fonctionnement clinique comparable à celui de la protéine FVIII entière dérivée du plasma.

Le programme d'essais précliniques sur l'efficacité et l'innocuité de Nuwiq[®] a par conséquent été conçu de manière à évaluer une protéine dont l'action pharmacologique est connue et qui a un mode d'action comparable au FVIII dérivé du plasma. Puisque Nuwiq[®] est semblable au FVIII dérivé du plasma humain et aux autres produits de FVIII humain recombinant, on s'attend à ce qu'il soit plus antigène chez les espèces animales que chez les humains.

L'activité et la puissance de Nuwiq[®] ont été déterminées et normalisées par des tests *in vitro* adaptés. Les expériences sur des animaux visant à évaluer les propriétés pharmacodynamiques du produit n'ont fourni aucunes données supplémentaires.

Études pharmacocinétiques chez les animaux

Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité hémostatique et l'innocuité de Nuwiq[®] dans le traitement de la variante canine de l'hémophilie A. On a administré Nuwiq[®] et un produit recombinant commercialisé (ReFacto) à des fins de comparaison, chaque chien recevant les deux produits. Les deux concentrés de FVIII ont été administrés à raison de 125 UI/kg de poids corporel dans l'heure suivant la reconstitution. Les propriétés PK et hémostatiques de Nuwiq[®] se sont avérées semblables à celles du produit recombinant commercialisé (ReFacto).

Les propriétés PK de Nuwiq[®] ont également été étudiées chez des singes cynomolgus le premier jour de traitement suivant la réalisation d'une étude de toxicité préliminaire visant à établir une posologie adéquate. On a administré aux singes des doses de 50 et de 500 UI/kg de poids corporel de Nuwiq[®]. L'activité maximale du FVIII observée et les demi-vies étaient semblables, dans le cas de Nuwiq[®], à celles précédemment publiées pour le produit commercialisé de FVIII DDB (ReFacto) [11]. Les taux d'activité maximale du FVIII observés étaient de 1,32 et 1,15 UI/ml pour les singes ayant reçu une dose de 50 UI/kg de poids corporel, et de 11,24 et 12,65 UI/ml pour les singes ayant reçu une dose de 500 UI/kg de poids corporel. Les demi-vies étaient respectivement de 11,0, de 9,7, de 5,6 et 7,3 heures chez les quatre singes à l'étude.

Études pharmacologiques chez les animaux

Dans le cadre de l'étude chez le chien décrite ci-dessus, les chiens ont fait l'objet d'un suivi dans le but de déceler des effets indésirables par observation de la fréquence respiratoire, du pouls et de la température. De plus, des échantillons ont été prélevés chez les chiens à des fins de surveillance de l'hémogramme, de la fonction hépatique, de la fonction rénale, des niveaux de FVIII:C dans le plasma, du temps de coagulation du sang total, du temps de céphaline activée (TCA) et des inhibiteurs du FVIII (test Bethesda). L'efficacité hémostatique *in vivo* des produits de FVIII humain DDB recombinant a été évaluée en mesurant le temps de saignement au niveau des cuticules.

Nuwiq[®] était bien toléré et a été associé à une bonne exposition *in vivo* assortie de propriétés hémostatiques semblables à celles du produit recombinant commercialisé (ReFacto).

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique humaine

Le profil PK de Nuwiq[®] a été étudié chez 22 patients traités antérieurement (20 adultes et 2 adolescents) dans le cadre d'une étude pivotale (GENA-01), et la RIV a été étudiée dans le cadre des 5 études réalisées. Des concentrations maximales moyennes dans le sang de 0,022 à 0,025 UI/ml (UI/kg de poids corporel) (selon l'épreuve utilisée) ont été atteintes environ 20 minutes après l'administration du produit. La RIV du FVIII était supérieure à 2 %/UI/kg de poids corporel selon les mesures fournies par les deux épreuves, et elle demeurait relativement stable après 3 et 6 mois. La T_{1/2} moyenne suivant la perfusion était d'environ 15 à 17 heures, et le temps de séjour moyen était d'environ 19 à 23 heures. Le volume à l'état d'équilibre était de 50 à 60 ml/kg de poids corporel. La clairance survenait suivant un débit de 2,9 à 3,0 ml/h/kg de poids corporel.

L'analyse des caractéristiques PK de Nuwiq[®] a révélé une RIV et une T_{1/2} légèrement plus faibles et une clairance accrue chez les patients pédiatriques [7,8,9].

Pour les caractéristiques PK détaillées de Nuwiq[®], voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Études toxicologiques chez les animaux

Des études toxicologiques ont été réalisées chez le rat et le singe, et des essais de tolérance locale ont été réalisés chez le lapin. Les études de génotoxicité et de carcinogénicité ne s'appliquent pas aux produits recombinants. De telles études n'ont donc pas été réalisées.

Puisque Nuwiq[®] est une protéine de remplacement naturelle d'un facteur de coagulation déficient, on ne s'attend à observer aucun effet indésirable sur les fonctions reproductives ou le fœtus chez l'être humain. Par ailleurs, aucune étude à long terme sur la reproduction n'a été menée en raison de la nature hétérologue de la protéine humaine chez les animaux.

Toxicité par administration unique chez le rat

On a administré 10 000 UI/kg de poids corporel de Nuwiq[®] à dix animaux qu'on a ensuite observés pendant 14 jours. Les sujets ont été pesés avant l'administration du produit, au 8^e jour et au 15^e jour, et on les a autopsiés au 15^e jour. Durant cette période, on n'a constaté aucune mort ni aucune réduction de l'espérance de vie due au traitement, et tous les animaux ont connu des augmentations de poids corporel satisfaisantes du début à la fin de l'étude.

D'après ces résultats, on a évalué à plus de 10 000 UI/kg de poids corporel la dose non mortelle la plus élevée de Nuwiq[®] pouvant être administrée par voie intraveineuse chez le rat.

Toxicité par administration répétée chez le singe

Deux études ont été réalisées pour évaluer la toxicité résultant de l'administration de doses répétées chez le singe cynomolgus. Le but de la première étude était d'établir la posologie appropriée pour l'étude principale de toxicité en doses répétées de 28 jours qui a suivi. L'étude de toxicité en doses répétées de 28 jours visait à évaluer le potentiel d'effets toxiques systémiques de Nuwiq® administré par injection intraveineuse quotidienne à des singes cynomolgus comparativement au vecteur de la préparation comme valeur de contrôle et à un produit de FVIII dérivé du plasma commercialisé.

Étude d'évaluation de l'intervalle posologique

On a administré Nuwiq® à deux groupes de singes composés d'un mâle et d'une femelle à des doses de 50 UI/kg de poids corporel/administration (groupe 1) ou de 500 UI/kg de poids corporel/administration (groupe 2) aux cours des jours 1 à 7, ainsi qu'aux jours 11, 14 et 21. Les animaux du groupe 2 ont reçu des doses subséquentes de 1500 UI/kg de poids corporel/administration tous les deux jours depuis le jour 29 jusqu'au jour 41 inclusivement ; une période d'observation de 2 semaines a suivi.

Nuwiq® a été cliniquement bien toléré, et on n'a constaté aucun décès ni effet lié au traitement.

Groupe 1 : L'analyse des anticorps contre le facteur VIII a révélé la présence d'anticorps avant l'administration de la dose chez l'animal non traité et une augmentation de la concentration au jour 25 chez la femelle à une dose de 50 UI/kg/administration. Aucune concentration mesurable d'anticorps n'a été détectée avant l'administration de la dose chez le mâle non traité ni au jour 25 de l'étude.

Groupe 2 : Dans le cas du groupe auquel on a administré 500/1500 UI/kg/administration, on a détecté la présence d'anticorps contre le facteur VIII aux jours 25, 35, 49 et 55. La concentration la plus élevée a été détectée au jour 35. Aucune concentration mesurable d'anticorps n'a été détectée avant l'administration de la dose chez les animaux non traités.

Étude de toxicité en doses répétées de 28 jours et évaluation de l'immunogénicité chez le singe

Le potentiel de toxicité systémique de Nuwiq® chez le singe cynomolgus par voie d'injection intraveineuse a été évalué sur une période de 4 semaines suivie d'une période de récupération de 2 semaines. Deux groupes de trois mâles et de trois femelles ont reçu Nuwiq® à des doses de 50 et de 500 UI/kg de poids corporel/jour, respectivement, et un groupe de trois mâles et de trois femelles a reçu 500 UI/kg de poids corporel/jour du produit de FVIII dérivé du plasma en guise de comparaison. On a inclus dans l'étude un groupe témoin constitué de façon similaire et des animaux en période de récupération.

L'administration intraveineuse de Nuwiq® chez le singe cynomolgus a entraîné une augmentation initiale de l'activité du facteur VIII (jour 1) suivie d'une diminution de l'activité du facteur VIII et d'une inhibition du FVIIIhr et de l'activité endogène du facteur VIII (à compter du jour 13) en raison de la production d'anticorps contre le facteur VIII.

La réaction immunitaire à Nuwiiq® était semblable à celle au produit de FVIII dérivé du plasma. Dans l'ensemble, on a observé une bonne corrélation entre les effets sur la fonction coagulante et les hémorragies avec apparition de titres d'anticorps neutralisants accrus, ce qui a permis de confirmer la réaction croisée inhibitrice avec le FVIII endogène. Dans le cas des deux produits, l'apparition d'anticorps du FVIII et d'inhibiteurs du FVIII s'accompagnait d'une diminution de l'activité du FVIII sous les niveaux avant traitement et d'une suppression de la coagulation sanguine systémique telle que mesurée à la suite d'un prolongement du TCA.

On n'a relevé aucun signe de toxicité systémique dès lors qu'aucun effet sur les paramètres cliniquement pertinents tenus pour liés au traitement n'a été observé.

Tolérance locale

Une étude de tolérance locale chez le lapin a été menée afin d'évaluer la réaction locale à une administration périverneuse. Aucune réaction liée au traitement n'a été observée aux sites d'injection à la suite d'une injection périverneuse dans les oreilles du lapin.

Études toxicologiques chez les humains

Immunogénicité humaine

Dans le cadre des essais cliniques effectués avec Nuwiiq® chez 135 patients traités antérieurement, on n'a relevé aucun cas de développement d'inhibiteurs (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

RÉFÉRENCES

1. Kannicht C, Ramström M, Kohla G, Tiemeyer M, Casademunt E, Walter O, Sandberg H. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thromb Res*. 2013;131:78-88
2. Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, Walter O. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thromb Res* 2012; 130: 808-17
3. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25-32
4. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 2004;18:101-113
5. Bjorkmann S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 815-32
6. Saenko EL, Ananyeva NM. Receptor-mediated clearance of factor VIII: implications for pharmacokinetic studies in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 4): 15-22
7. Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8 : 730-736
8. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008;6: 1319-26
9. Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2005;11: 571-82
10. Leyte A, van Schijndel HB, Niehrs C, Huttner W, Verbeet MP, Mertens K, van Mourik JA. Sulfation of Tyr1680 of Human Blood Coagulation Factor VIII is essential for the interaction of Factor VIII with von Willebrand Factor. *J Biol Chem* 1991;266:740-6
11. Sandberg H, Widlund L, Hillberg J, et al : PS-899 A comparative pharmacokinetic study of recombinant factor VIII SQ (r-VIII SQ) and its 170 kDa single chain precursor in cynomolgus monkeys. *Thromb Haemost* 1997;221 (Abstract PS-899)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Nuwiq®

Facteur antihémophilique
(recombinant et dépourvu du domaine B)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Nuwiq® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Nuwiq®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Nuwiq® est utilisé pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Nuwiq® peut être administré chez les adultes et les enfants de tout âge.

Les effets de ce médicament :

Nuwiq® a pour substance active le facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), simoctocog alfa. Le facteur VIII est nécessaire à la coagulation du sang et pour arrêter les saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (déficience innée en facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne fonctionne pas correctement, de sorte que ces patients ont tendance à saigner facilement ou à voir leurs saignements se prolonger. Nuwiq® est injecté dans les veines des patients atteints d'hémophilie A afin de prévenir la survenue des saignements ou de traiter les saignements en cours. Lors de son administration, Nuwiq® circule dans le sang, et l'organisme l'utilise immédiatement pour former un caillot.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser Nuwiq® si vous êtes allergique au simoctocog alfa ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

L'ingrédient médicinal est :

Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B)

Nuwiq® est un concentré de facteur VIII coagulant produit par technologie recombinante.

Aucune matière d'origine animale ou humaine n'est ajoutée au cours du processus de fabrication ou dans le produit final, ce qui rend ce produit naturellement exempt de tout risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
Saccharose, chlorure de sodium, chlorure de calcium, chlorohydrate d'arginine, citrate de sodium, poloxamère 188 et solvant (eau pour injection).
Nuwiq® ne contient aucun agent de conservation.

Les formes posologiques sont :

Poudre et solvant pour solution injectable par voie intraveineuse
Une boîte de Nuwiq® contient :
Un flacon de poudre (250 / 500 / 1000 / 2000 / 2500 / 3000 ou 4000 UI de FVIII) et une seringue préremplie de solvant (2,5 ml d'eau pour l'injection).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Nuwiq® si :

- vous êtes enceinte ou allaitante ;
- vous devez subir une intervention chirurgicale ;
- vous avez développé des inhibiteurs par le passé ;
- vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit.

Votre organisme peut produire des anticorps (ou inhibiteurs) contre le facteur VIII, ce qui peut nuire à l'efficacité de Nuwiq®. Les inhibiteurs représentent une complication connue du traitement de l'hémophilie et peuvent se développer chez tout individu, mais ils sont plus fréquents chez les jeunes enfants. Si votre dose habituelle de Nuwiq® ne suffit pas à contrôler vos saignements, veuillez contacter votre médecin ou le personnel infirmier. Vous devrez être surveillé afin de détecter la présence d'éventuels inhibiteurs.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue avec Nuwiq®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comme la posologie et la durée du traitement dépendent de votre état clinique, du type et de la gravité de vos saignements ainsi que de vos concentrations de FVIII:C, votre médecin décidera du traitement adapté à votre cas.

Posologie généralement recommandée :

- Épisode de saignement mineur : 20–40 UI/kg de poids corporel.
- Épisode de saignement modéré ou majeur : 30–60 UI/kg de poids corporel.
- Épisode de saignement pouvant mettre la vie en danger : 60–100 UI/kg de poids corporel.
- Intervention chirurgicale mineure : 30–60 UI/kg de poids corporel pendant au moins une journée.
- Intervention chirurgicale majeure : 80–100 UI/kg de poids corporel avant et après l'intervention.
- La dose de prophylaxie de longue durée de l'hémorragie chez l'adulte est de 30–40 UI/kg de

poids corporel un jour sur deux.

- Le régime prophylactique habituel chez l'enfant est de 30–40 UI/kg de poids corporel tous les deux jours ou trois fois par semaine.

Surdose :

Aucun symptôme de surdosage n'a été signalé.

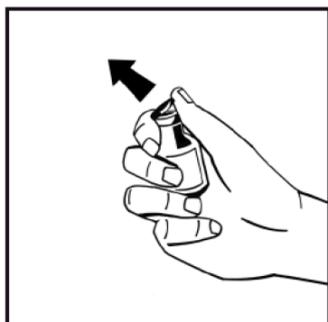
En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, et ce, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

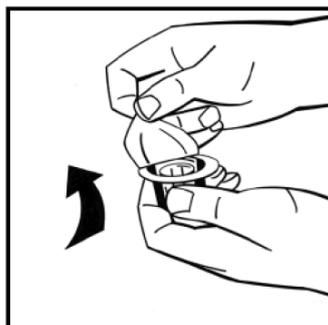
Il importe de prendre la dose quotidienne prescrite pour tirer profit au maximum du médicament. Si vous oubliez une dose, prenez la dose oubliée le plus rapidement possible et poursuivez ensuite avec la posologie habituelle. Cependant, si vous ne vous en apercevez qu'au moment de prendre la dose suivante, ne doublez pas la dose. Poursuivez le traitement comme auparavant selon le régime régulier prescrit par votre médecin.

Instructions pour la préparation et l'injection de Nuwiq® :

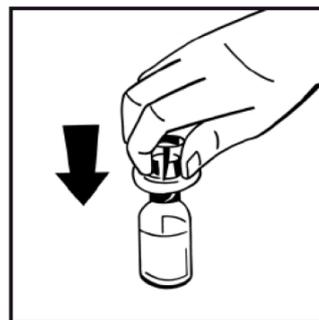
1. Laissez la seringue contenant le solvant (eau pour injection) et le concentré du flacon hermétique atteindre la température ambiante. Cette température doit être maintenue pendant la reconstitution.
2. Enlevez le capuchon de plastique du flacon de concentré pour dégager le centre du bouchon en caoutchouc. N'enlevez ni le bouchon en caoutchouc gris ni l'anneau en métal qui couronne le flacon.



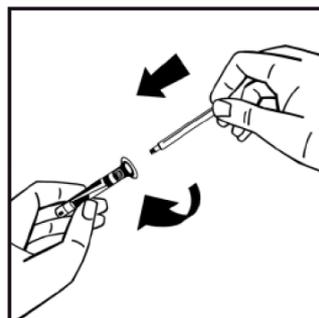
3. Essuyez le dessus du flacon avec un tampon d'alcool (non fourni). Laissez l'alcool sécher.
4. Enlevez la pellicule en papier de l'emballage de l'adaptateur. Ne retirez pas l'adaptateur de son emballage.



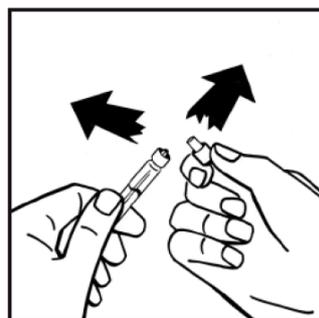
5. Placez le flacon de concentré sur une surface plane et tenez-le fermement. Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur, placez ce dernier au centre du bouchon en caoutchouc du flacon de concentré. Appuyez fermement sur l'emballage jusqu'à ce que la pointe de l'adaptateur pénètre dans le bouchon du flacon. L'adaptateur s'enclenche alors sur le flacon.



6. Enlevez la pellicule en papier qui recouvre l'emballage de la seringue préremplie. Saisissez l'extrémité du piston et évitez tout contact avec la tige. Vissez l'extrémité fileté du piston au cylindre de la seringue de solvant. Tournez le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une légère résistance se fasse sentir.

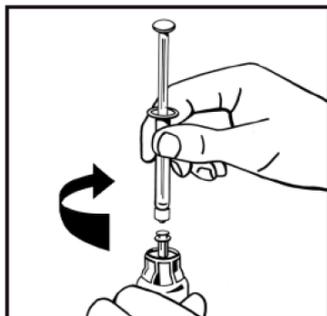


7. Cassez l'embout de plastique inviolable de la seringue de solvant en le pliant de haut en bas jusqu'à ce qu'il cède. Ne touchez ni l'intérieur de l'opercule ni l'extrémité de la seringue.

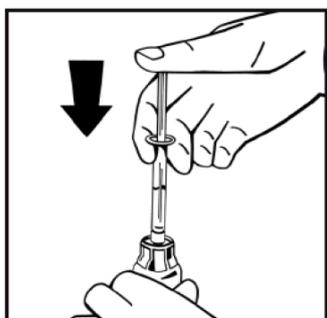


8. Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur.

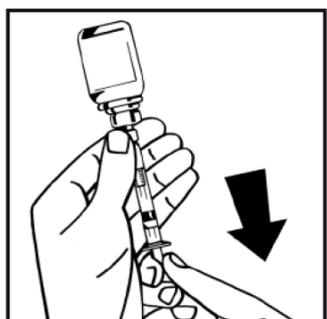
9. Fixez solidement la seringue de solvant à l'adaptateur du flacon en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir.



10. Enfoncez lentement le piston pour injecter la totalité du solvant dans le flacon de concentré.



11. Sans retirer la seringue, agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. **NE PAS SECOUER.** Attendez que la poudre soit complètement dissoute.
12. Avant d'administrer la solution, assurez-vous qu'elle ne contient pas de particules. La solution doit être claire et incolore, pratiquement exempte de particules visibles. N'utilisez pas une solution trouble ou présentant des dépôts.
13. Retournez le flacon raccordé à la seringue et aspirez lentement la solution dans la seringue. Veillez à ce que la totalité du contenu du flacon soit transférée dans la seringue.



14. Détachez la seringue pleine de l'adaptateur du flacon en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et jetez le flacon vide.

Nuwiq[®] doit être administré avec la seringue de solvant préremplie fournie avec le produit.

Si plusieurs flacons de Nuwiq[®] sont utilisés pour l'injection, le contenu de chaque flacon doit être dissous en suivant les instructions de la présente section.

Une grande seringue Luer Lock stérile peut également être utilisée pour recueillir le contenu dissous de chaque flacon de perfusion.

La solution reconstituée doit toujours être transférée du flacon à la seringue à l'aide de l'adaptateur dans des conditions d'asepsie. La seringue vide doit être retirée en laissant l'adaptateur en place.

Ne retirez pas les seringues de solvant ou la grande seringue Luer Lock avant de pouvoir fixer la grande seringue Luer Lock à l'adaptateur suivant ou à la trousse de perfusion suivante.

La solution est alors prête à être administrée sur-le-champ ou dans les trois (3) heures suivant sa reconstitution. Si la solution n'est pas administrée immédiatement, le capuchon de protection en plastique hermétique doit être remis sur la seringue pleine. Ne pas réfrigérer la solution après sa reconstitution.

15. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool (non fourni).
16. Fixez la tubulure de perfusion fournie à la seringue. Insérez l'aiguille de perfusion dans la veine choisie. Si vous avez utilisé un garrot pour que la veine soit plus visible, vous devez le retirer avant de commencer à injecter la solution. Aucun sang ne doit pénétrer dans la seringue en raison du risque de formation de caillots de fibrine.
17. Injectez la solution dans la veine selon un débit de 4 ml par minute.
18. Après la perfusion, enlevez l'étiquette détachable portant le numéro de lot du flacon contenant le concentré de facteur et collez-la dans le livret consignnant vos injections de facteur.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Des réactions allergiques telles que de l'urticaire et des démangeaisons peuvent se produire au site d'injection de Nuwiq[®]. Si de tels symptômes surviennent, demandez conseil à votre médecin ou à un pharmacien avant de poursuivre le traitement.

Dans de rares cas, les réactions allergiques peuvent être graves et provoquer ce qu'on appelle un choc ou plus précisément un choc anaphylactique. De telles réactions peuvent donner lieu à des difficultés respiratoires extrêmes ou à une perte de conscience. Un traitement d'urgence est alors nécessaire et il convient de communiquer avec les services de secours d'urgence, le 911 par exemple.

Si vous avez déjà été traité à l'aide de produits contenant du facteur VIII, vous devez en informer votre médecin, surtout si vous avez développé des inhibiteurs, car le risque d'en développer à nouveau est alors plus élevé. Les inhibiteurs sont des anticorps dirigés contre le facteur VIII qui réduisent l'efficacité de Nuwiq[®] en matière de prévention et de contrôle

des hémorragies. Le développement d'inhibiteurs est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Si Nuwiq® ne suffit pas à contrôler vos hémorragies, veuillez en informer votre médecin sans tarder. Des tests devront être effectués pour détecter la présence d'éventuels inhibiteurs.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'Nuwiq®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez Nuwiq® et le solvant au réfrigérateur à une température de +2 °C à +8 °C jusqu'à la date de péremption indiquée. Nuwiq® peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) jusqu'à un mois, sans excéder la date de péremption. Enregistrez sur le carton d'emballage du produit la date à partir de laquelle vous commencez à conserver Nuwiq® à température ambiante. Ne pas conserver Nuwiq® de nouveau au réfrigérateur s'il a été préalablement conservé à température ambiante. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'injection. La solution reconstituée doit être utilisée en une seule fois. La solution reconstituée doit être utilisée sur-le-champ ou dans les trois heures suivant la reconstitution. Conservez la solution reconstituée à température ambiante. Ne pas réfrigérer après reconstitution. Toute solution restante doit être jetée. Conservez le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour informer le Programme Canada Vigilance de toute réaction indésirable suspecte liée à l'utilisation de médicaments, vous pouvez choisir entre les options suivantes :

- Déclaration en ligne à l'adresse
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
- Appel sans frais : 1-866-234-2345
- Envoi d'un formulaire de déclaration au Programme Canada Vigilance :
 - - par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - - par la poste : Programme Canada Vigilance,
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements concernant la gestion d'effets secondaires, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.octapharma.ca

ou en communiquant avec Octapharma Canada Inc.
au 1-888-438-0488.

Ce dépliant a été rédigé par Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Dernière révision : 14 février 2018