

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

**IDELVION™**

Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP)

DCI - albutrèpénonacog alfa

Poudre et diluant pour solution injectable

Pour administration intraveineuse

250, 500, 1000, 2000 et 3500 UI/flacon

Facteur IX de coagulation sanguine antihémorragique

B02BD04

CSL Behring Canada Inc.  
55, rue Metcalfe, bureau 1460  
Ottawa (Ontario)  
K1P 6L5  
[www.cslbehring.ca](http://www.cslbehring.ca)

Date d'approbation initiale :  
26 JANV. 2016  
Date de révision : 09 JANV. 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 272587

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	11/2023
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11/2023

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>12</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants .....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	15
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	15
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants	15
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement .....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
9.5	Interactions médicament-aliment .....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	17
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>20</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>21</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>21</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>22</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	22
	Prophylaxie et traitement systématiques des épisodes hémorragiques chez les PPT de > 12 ans .....	22
	Prophylaxie et traitement systématiques des épisodes hémorragiques chez les PPT de < 12 ans .....	25
14.2	Immunogénicité .....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>28</b>

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

### **1 INDICATIONS**

IDELVION (facteur IX de coagulation [recombinant], protéine de fusion albumine [rIX-FP]) est un facteur antihémophilique indiqué chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) :

- en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'IDELVION chez les patients pédiatriques ont été établies pour le traitement des patients atteints d'hémophilie B. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### **1.2 Personnes âgées**

Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP), est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à IDELVION, à l'un de ses ingrédients ou excipients, ou aux protéines de hamster. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Le traitement avec IDELVION doit être commencé sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience avec le traitement de l'hémophilie B.

Il incombe au médecin traitant de déterminer si un traitement des hémorragies à domicile et une prophylaxie des hémorragies s'imposent chez un patient atteint d'hémophilie B. Le médecin doit s'assurer qu'une formation adéquate est prévue pour l'emploi du médicament par le patient et doit réévaluer le traitement régulièrement.

#### **Administration intraveineuse après reconstitution seulement.**

- Chaque fiole d'IDELVION a la puissance du FIX recombinant (rFIX) en unités internationales (UI) indiquées sur l'emballage et l'étiquette de la fiole.
- La posologie d'IDELVION et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en FIX, de l'endroit et de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état et de la réponse clinique du patient.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Prophylaxie systématique

La dose recommandée est de 25 à 40 UI d'IDELVION par kg de poids corporel tous les 7 jours, ou 50 à 75 UI d'IDELVION par kg tous les 14 jours.

La posologie des patients de  $\geq 18$  ans dont la maladie est bien maîtrisée sous un schéma posologique sur 14 jours peut être modifiée pour passer à 100 UI d'IDELVION par kg tous les 21 jours.

Ajuster le schéma posologique en fonction de l'état et de la réponse clinique du patient.

### **Calcul de la dose requise**

Le calcul de la dose d'IDELVION se fonde sur un constat empirique, à savoir que 1 UI d'IDELVION par kg de poids corporel provoque une hausse moyenne de la quantité de FIX dans le sang de 1,3 UI/dL (1,3 % de la normale) chez les sujets de 12 ans ou plus et de 1,0 UI/dL (1,0 % de la normale) chez les sujets de moins de 12 ans.

On détermine la dose d'IDELVION nécessaire au traitement d'un épisode hémorragique au moyen de la formule suivante :

Nombre d'unités (UI) à administrer = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (% de la normale ou UI/dL) x (inverse de la récupération [UI/kg par UI/dL])

OU

Hausse du nombre d'UI/dl de FIX (ou % de la normale) = dose (UI) x récupération (UI/dL par UI/kg)/poids corporel (kg)

Régler la dose en fonction de l'état et de la réponse clinique du patient.

### Patients de moins de 12 ans

Pour obtenir une récupération progressive de 1 UI/dL par 1 UI/kg, calculer la dose comme suit :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (UI/dL) x 1 dL/kg

Exemple

1. On désire obtenir un taux maximal correspondant à 50 % de la normale chez un patient de 20 kg atteint d'hémophilie B grave. La dose appropriée serait donc  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dL} \times 1 \text{ dL/kg} = 1000 \text{ UI}$ .
2. Une dose d'IDELVION de 1000 UI administrée à un patient de 25 kg devrait donner lieu à une hausse maximale de FIX de  $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dL par UI/kg)} = 40 \text{ UI/dL}$  (40 % de la normale) suite à l'injection.

### Patients de 12 ans ou plus

Pour obtenir une récupération progressive de 1,3 UI/dL par 1 UI/kg, calculer la dose comme suit :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (UI/dL) x 0,77 dL/kg.

Exemple

3. On désire obtenir un taux maximal correspondant à 50 % de la normale chez un patient de 80 kg atteint d'hémophilie B grave. La dose appropriée serait donc

80 kg x 50 UI/dL x 0,77 dL/kg = 3080 UI.

4. Une dose d'IDELVION de 2000 UI administrée à un patient de 80 kg devrait donner lieu à une hausse maximale de FIX de 2000 UI x 1,3 (UI/dL par UI/kg)/80 kg = 32,5 UI/dL (32,5 % de la normale) suite à l'injection.

### **Traitement et prévention des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire**

On trouve dans le Tableau 1 et le Tableau 2 un guide posologique sur l'emploi d'IDELVION pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques, d'une part, et la prise en charge périopératoire, d'autre part. On doit s'assurer d'atteindre le taux d'activité FIX et le maintenir pendant la période indiquée. Le taux sanguin de FIX recommandé s'applique aux adultes comme aux patients pédiatriques (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Tableau 1 – Posologie pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques**

Type d'épisode hémorragique	Taux sanguin de FIX nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence des doses (heures) / Durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie mineure ou modérée</b> Hémarthrose, saignement à la surface d'un muscle (à l'exception de l'iliopsoas) ou saignement dans la cavité buccale	30-60	Une seule dose de 25-50 UI/kg devrait suffire dans la majorité des cas. Administrer une dose d'entretien après 48-72 heures si des saignements persistent.
<b>Majeure</b> Hémorragie menaçant le pronostic vital, hémorragie profonde d'un muscle, y compris de l'iliopsoas	60-100	50 à 80 UI/kg Répéter toutes les 48-72 heures pendant la première semaine. Administrer une dose d'entretien hebdomadaire jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.

**Tableau 2 – Posologie pour la prise en charge périopératoire**

Type d'intervention	Taux sanguin de FIX nécessaire (% ou UI/dL)	Intervalle des doses (heures) Durée du traitement (jours)
<b>Mineure</b> y compris extraction dentaire non compliquée	50-80 (taux initial)	Une seule dose de 40-60 UI/kg devrait suffire dans la majorité des interventions mineures. Au besoin, administrer une dose d'entretien après 48-72 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.
<b>Majeure</b>	60-100 (taux initial)	50 à 80 UI/kg  Répéter la dose toutes les 48-72 heures pendant la première semaine. Administrer une dose d'entretien hebdomadaire 1-2 fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.

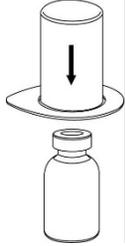
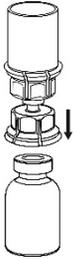
**4.3 Reconstitution****Tableau 3 – Volume de diluant pour la reconstitution**

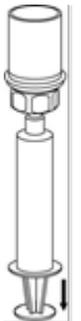
Format de rIX-FP lyophilisé	Volume de diluant	Concentration du produit reconstitué
250 UI	2,5 mL	100 UI/mL
500 UI	2,5 mL	200 UI/mL
1000 UI	2,5 mL	400 UI/mL
2000 UI	5 mL	400 UI/mL
3500 UI	5 mL	700 UI/mL

- Reconstituer IDELVION suivant une méthode aseptique au moyen du diluant fourni dans la trousse.
- Ne pas utiliser IDELVION après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Examiner la solution reconstituée à l'œil nu en recherchant la présence de particules ou une décoloration avant de l'administrer. La solution doit être un liquide clair de couleur jaune à incolore et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la solution si elle est décolorée ou contient des particules.

Les procédures décrites au Tableau 4 sont des instructions générales pour la préparation et la reconstitution d'IDELVION.

**Tableau 4 – Instructions pour la reconstitution d’IDELVION**

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique lors de l’administration d’IDELVION.		
<b>A</b>	<b>PRÉPARATION</b>	
	<p>Préparer les flacons, le dispositif Mix2Vial® et le nécessaire de perfusion.</p> <p><b>S’assurer que les flacons d’IDELVION et de diluant sont à la température ambiante.</b></p> <p>Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel d’administration.</p>	
<b>B</b>	<b>RECONSTITUTION : Suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer IDELVION</b>	
<b>1</b>	<p><b>Nettoyer les bouchons :</b></p> <p>Retirer les capuchons des deux flacons (IDELVION et diluant). Nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l’aide d’un tampon imbibé d’alcool et laisser sécher.</p>	
<b>2</b>	<p><b>Ouvrir l’emballage du dispositif Mix2Vial®</b> en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder le dispositif Mix2Vial® dans son emballage transparent.</p>	
<b>3</b>	<p><b>Préparer le flacon de diluant :</b></p> <p>Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre l’emballage de Mix2Vial® et fixer fermement l’extrémité bleue du dispositif Mix2Vial® dans le centre du bouchon du flacon de diluant.</p>	
<b>4</b>	<p><b>Retirer l’emballage du dispositif Mix2Vial® :</b></p> <p>Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l’emballage transparent dans lequel se trouve le dispositif Mix2Vial®. S’assurer de ne retirer que l’emballage et non le dispositif Mix2Vial®.</p>	
<b>5</b>	<p><b>Transférer le diluant dans le flacon d’IDELVION :</b></p> <p>Placer le flacon d’IDELVION sur une surface plane et le tenir fermement. Inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial®, et fixer fermement l’extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® au bouchon du flacon d’IDELVION. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon d’IDELVION.</p>	

6	<p><b>Dissoudre IDELVION :</b></p> <p>Tout en gardant les flacons du diluant et d'IDELVION reliés au dispositif Mix2Vial<sup>®</sup>, faire tourner doucement le flacon d'IDELVION afin de s'assurer que le produit est complètement dissous. Ne pas agiter le flacon.</p>	
7	<p><b>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide :</b></p> <p>À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> et de l'autre main tenir l'extrémité bleue du Mix2Vial<sup>®</sup> et dévisser le dispositif en deux parties</p>	
8	<p><b>Remplir la seringue :</b></p> <p>Aspirer de l'air dans une seringue vide et stérile. Utiliser la seringue fournie avec le produit. En gardant le flacon d'IDELVION à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial<sup>®</sup>. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter de l'air dans le flacon de produit. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon d'IDELVION et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>	
9	<p><b>Préparer le nécessaire de perfusion équipé d'un microtube :</b></p> <p>Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> de la seringue. Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.</p>	
10	<p>Une fois reconstitué, le produit doit être utilisé immédiatement ou dans un délai de 3 heures.</p>	
11	<p>Utiliser un dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> neuf distinct pour chaque flacon d'IDELVION.</p>	
<b>C</b>	<b>ADMINISTRATION</b>	
	<p><b>Administrer IDELVION en utilisant une technique aseptique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien laver et sécher les mains.</li> <li>• Localiser une veine.</li> </ul>	

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Nettoyer le(s) site(s) d'injection en utilisant une préparation antiseptique pour la peau. Laisser sécher chaque point d'injection avant de poursuivre.</li><li>• Insérer l'aiguille dans la veine.</li><li>• Vérifier que l'aiguille est bien placée.</li><li>• Administrer IDELVION dans la veine par injection intraveineuse lente.</li></ul> |
|--|

#### 4.4 Administration

- Ne pas mélanger IDELVION avec d'autres médicaments.
- Administrer IDELVION par injection intraveineuse. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du bien-être et confort du patient.
- Administrez IDELVION suivant une méthode aseptique.
- Administrez IDELVION à la température ambiante.
- Pour l'injection d'IDELVION, l'utilisation des trousse d'administration fournies est recommandée. Sinon, l'échec de la thérapie peut avoir lieu en raison de l'adsorption du facteur IX à la paroi interne de certains autres équipements pour solution injectable.
- Une précaution à prendre avec tous les produits coagulants : le sang ne doit pas pénétrer dans la seringue en raison du risque de formation d'un caillot de fibrine.
- IDELVION est destiné à un usage unique seulement. Éliminer tout produit non utilisé ainsi que tous les articles nécessaires à l'administration du traitement après chaque injection conformément aux exigences locales.
- Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration d'IDELVION pour ainsi maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

#### 4.5 Dose oubliée

Sans objet

### 5 SURDOSAGE

Aucun symptôme lié au surdosage n'a été signalé chez un patient traité par IDELVION.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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

**Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée aux concentrations nominales suivantes : 250 UI/flacon, 500 UI/flacon, 1000 UI/flacon, 2000 UI/flacon, 3500 UI/flacon	Citrate trisodique, mannitol, polysorbate 80, saccharose  Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX FP), se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène et sans agent de conservation, à reconstituer avec de l'eau stérile pour solutions injectables (diluant) aux fins d'administration intraveineuse. Il est offert en flacon à usage unique contenant la quantité d'activité réelle de FIX imprimée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte du produit, exprimée en unités internationales (UI). Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI ou 3500 UI d'IDELVION à reconstituer dans le volume d'Eau stérile pour préparations injectables (diluant) fourni (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution).

L'emballage contient un flacon à usage unique d'IDELVION, un flacon d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial® et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un nécessaire de perfusion.

Après reconstitution de la poudre lyophilisée, on obtient, quelle que soit la teneur, une solution claire allant de jaune à incolore. On trouve dans le Tableau 6 la concentration des excipients suivant le format du produit.

**Tableau 6 – Excipients contenus dans chaque composition nominale d'IDELVION après reconstitution dans de l'Eau stérile pour préparations injectables**

<b>Excipient</b>	<b>Composition nominale après reconstitution avec de l'Eau stérile pour préparations injectables</b>				
	<b>Flacon de 250 UI</b>	<b>Flacon de 500 UI</b>	<b>Flacon de 1000 UI</b>	<b>Flacon de 2000 UI</b>	<b>Flacon de 3500 UI</b>
Citrate trisodique	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL
Polysorbate 80	0,06 mg/mL	0,12 mg/mL	0,24 mg/mL	0,24 mg/mL	0,24 mg/mL
Mannitol	18 mg/mL	29 mg/mL	29 mg/mL	29 mg/mL	29 mg/mL
Sucrose	7 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cardiovasculaire

En raison du risque potentiel de complications thrombotiques associées à l'utilisation de produits qui contiennent du FIX, la surveillance clinique des premiers signes de coagulopathies thrombotiques et consomptives devrait être initiée à l'aide d'analyses biologiques appropriées lors de l'administration de ce produit aux patients avec des maladies hépatiques, aux patients ayant subi des chirurgies, aux nouveau-nés, ou aux patients présentant des risques de phénomène thrombotique ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID). Dans tous ces cas, les bénéfices du traitement avec IDELVION doivent être évalués contre les risques de ces complications.

### Immunitaire

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec IDELVION. Si des signes ou des symptômes d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité (dont l'urticaire, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, l'hypotension et la réaction anaphylactique) se manifestent, cesser immédiatement l'administration du médicament et prendre les mesures médicales appropriées. Étant donné le risque de réaction allergique associé aux préparations de FIX, il est recommandé que la première administration du produit se fasse sous surveillance médicale où des soins médicaux appropriés pour les réactions allergiques peuvent être fournis.

L'ingrédient actif, le facteur IXr-PF, est une protéine purifiée dérivée d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Il est donc possible qu'un patient traité par ce produit développe une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines.

#### Inhibiteurs du facteur IX

La formation d'inhibiteurs anti FIX chez certains patients recevant un traitement de substitution de FIX pour l'hémophilie B, y compris IDELVION, a été signalée. Rechercher régulièrement la présence d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) soit par l'observation clinique, soit par la réalisation d'épreuves de laboratoire. Si l'activité plasmatique en FIX attendue n'est pas atteinte, ou si le traitement ne maîtrise pas les hémorragies malgré l'administration d'une dose appropriée, faire une requête pour un test Bethesda pour déceler la présence d'un inhibiteur et obtenir un titre d'anticorps. Communiquer avec une clinique spécialisée dans le traitement de l'hémophilie si une dose auparavant efficace ne parvient plus à maîtriser les hémorragies. En cas de réaction allergique, rechercher la présence d'un inhibiteur. Demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'hypersensibilité aiguë, surtout au cours des premières phases de l'exposition au produit.

### Surveillance et tests de laboratoire

Mesurer l'activité FIX dans le plasma au moyen d'une épreuve de coagulation en une étape afin de confirmer l'obtention et le maintien d'un taux suffisant de FIX. Le type de réactif utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée (TCA) peut influencer sur les résultats de cette épreuve. Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'utiliser le même laboratoire et les mêmes réactifs pour l'épreuve TCA en une étape pour mesurer l'activité du FIX d'un patient pendant la durée de son traitement. Si des changements sont apportés à l'épreuve en une étape (c.-à-d. le laboratoire, les réactifs et l'équipement), tout changement signalé dans l'activité du FIX pourrait être attribuable à ces changements plutôt qu'à un changement réel dans l'activité du FIX par rapport aux mesures

précédentes de l'activité du FIX. Il y a tout lieu de penser que le niveau d'activité sera sous-estimé si on réalise l'épreuve de coagulation en une étape au moyen d'un réactif à base de kaolin ou d'Actin FS.

Si l'activité plasmatique en FIX attendue n'est pas atteinte, ou si la dose recommandée d'IDELVION ne maîtrise pas les hémorragies, demander un test de Bethesda pour déterminer si des inhibiteurs anti-FIX se sont formés.

## **Rénal**

Le syndrome néphrotique a été observé suite à des efforts d'induction de tolérance immunitaire en utilisant des produits qui contiennent du FIX chez les patients avec l'hémophilie B qui ont des inhibiteurs au facteur IX. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'IDELVION pour l'induction de tolérance immunitaire n'ont pas été établies.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité d'IDELVION quant à la reproduction et le développement chez l'animal. Toutefois, lors des études de toxicologie portant sur l'administration répétée chez l'animal, les examens pathologiques macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun effet délétère sur les organes reproducteurs. Les effets du traitement sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité d'IDELVION quant à la reproduction et le développement chez l'animal. On ignore si IDELVION peut faire du tort au fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la fertilité. L'hémophilie B étant rare chez la femme, on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du FIX pendant la grossesse. IDELVION ne doit être administré à la femme enceinte que s'il est clairement nécessaire.

#### **7.1.2 Allaitement**

IDELVION ne doit être donné aux mères qui allaitent que s'il est clairement nécessaire. Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'IDELVION sur la lactation. On ignore si IDELVION passe dans le lait maternel. La prudence s'impose lors de l'administration d'IDELVION à une femme qui allaite.

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Au cours des essais cliniques auxquels 34 sujets de moins de 18 ans ont participé, l'administration prophylactique d'IDELVION tous les 7, 10 et 14 jours a prévenu avec efficacité les épisodes hémorragiques spontanés nécessitant un traitement (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). Comme constaté à l'examen du profil pharmacocinétique, la demi-vie d'IDELVION est, en moyenne, 5 fois plus longue que celle d'une préparation de produit FIX homologuée de durée de vie régulière. Les données viennent étayer une fréquence d'administration allant de tous les 7 jours à tous les 14 jours chez les patients de moins de 18 ans. Aucune différence apparente n'a été constatée quant au profil d'innocuité entre les sujets de moins de 18 ans et les adultes (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La récupération différentielle a semblé légèrement plus faible et la clairance en fonction du poids corporel, plus élevée, chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

#### 7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur IDELVION ne comptaient aucun sujet de plus de 65 ans; il n'a donc pas été déterminé si ces patients réagissaient différemment au produit.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés (fréquence  $\geq 1\%$ ) lors des essais cliniques ont été les céphalées et les étourdissements.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

#### Patients préalablement traités (PPT)

114 patients préalablement traités ont été évalués (soit  $\geq 100$  jours d'exposition à une préparation de FIX) dans le cadre de 5 essais prospectifs multicentriques ouverts sur IDELVION. Un total de 16 326 injections réparties sur une durée médiane de 1 543,5 jours (gamme de 25 à 2 565 jours) ont été administrées; le nombre médian d'UI par injection était de 3 835,29 (gamme de 849,8 à 8 852,3 UI). La quantité totale médiane de rIX-FP administrée s'est établie à 445 128,0 UI (gamme de 1 900,0 à 1 607 781,3).

Trois patients se sont retirés de l'essai en raison d'un effet indésirable (céphalée, réaction liée à la perfusion, élévation de la gamma-glutamyl transférase). Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le FIX n'ont pas été décelés, dans le cadre d'essais cliniques sur IDELVION qui ont inclus des patients préalablement traités. Les réactions indésirables observées dans  $>0,5\%$  des sujets figurent au Tableau 7.

Aucun anticorps dirigés contre les protéines de cellules-hôtes CHO n'ont été décelés chez les sujets traités par IDELVION. Aucun cas de réaction anaphylactique ni de thrombose n'a été signalé.

**Tableau 7 – Sommaire des effets indésirables (PPT)**

Classification de systèmes, de classes ou d'organes de MedDRA	Terme privilégié par MedDRA (réaction indésirable)	Nombre de patients n (%), (N = 114)	Catégorie de fréquence (par patient)
Troubles du système nerveux	Céphalées	2 (1,8)	Fréquent
	Étourdissements	2 (1,8)	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	1 (0,9)	Peu fréquent
	Éruption cutanée	1 (0,9)	Peu fréquent

Classification de systèmes, de classes ou d'organes de MedDRA	Terme privilégié par MedDRA (réaction indésirable)	Nombre de patients n (%), (N = 114)	Catégorie de fréquence (par patient)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Eczéma	1 (0,9)	Peu fréquent

Légende : La fréquence des effets indésirables est basée sur le pourcentage d'événements indésirables liés au rFIX-FP observés au cours des études cliniques. Elle est estimée par patient et catégorisée comme suit : 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  $< 1/1\ 000$ ), et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

### Patients non préalablement traités (PNPT)

Dans le cadre d'une étude portant sur des PNPT, 8,3 % des patients ont produit des inhibiteurs du facteur IX lorsqu'ils ont reçu IDELVION (1 patient sur 12).

Dans l'étude terminée menée auprès de patients non préalablement traités (PNPT), 11 des 12 PNPT ont présenté un total de 137 événements indésirables apparus en cours de traitement, la plupart étant légers ou modérés. Deux PNPT ont présenté 5 événements considérés comme liés à IDELVION.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Pour les données pédiatriques, consulter la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

#### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Sans objet

##### **8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants**

Sans objet

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

Sans objet

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Parce que ces effets indésirables sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu'ils proviennent d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.

L'effet indésirable suivant a été observé depuis la commercialisation d'IDELVION. Cette liste n'inclut pas les effets indésirables déjà rapportés au cours des études cliniques avec IDELVION (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, sous-section 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

- Troubles hématologiques et du système lymphatique : Inhibition du FIX/développement d'inhibiteurs

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Sans objet

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Sans objet

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Il n'y a pas d'interactions connues entre IDELVION et d'autres médicaments. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

IDELVION est une protéine recombinante qui remplace temporairement le facteur IX de coagulation manquant qui est nécessaire à une hémostase efficace. IDELVION est composé du facteur IX de coagulation recombinant fusionné génétiquement et d'une albumine recombinante. IDELVION offre une durée d'action prolongée en raison de la prolongation de la demi-vie lorsqu'il est fusionné à l'albumine, dont la demi-vie intrinsèque est plus longue que celle des produits recombinants de facteur IX à demi-vie standard. IDELVION demeure intact dans la circulation sanguine jusqu'à l'activation du FIX. Au moment du clivage de l'albumine, le FIX activé (FIXa) est relâché au besoin pour la cascade de coagulation.

### **10.2 Pharmacodynamie**

L'hémophilie B est un trouble congénital de la coagulation sanguine lié au chromosome X qui touche principalement les hommes et résulte d'une diminution de l'activité du FIX causée par un déficit en FIX ou le mauvais fonctionnement du FIX. Elle peut entraîner des saignements abondants dans les articulations, les muscles ou les organes internes, survenant spontanément ou à la suite d'un accident ou d'une intervention chirurgicale. Le traitement de substitution permet d'augmenter la quantité de FIX présente dans le plasma, corrigeant provisoirement le déficit et la tendance hémorragique.

Le FIX est activé par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie extrinsèque de même que par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. De concert avec le facteur VIII activé, le FIX activé entraîne l'activation du facteur X. Cette séquence d'activation conduit éventuellement à la transformation de la prothrombine en thrombine. À son tour, la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, puis le caillot peut se former.

L'administration d'IDELVION augmente la quantité de FIX dans le plasma et peut corriger temporairement les troubles de la coagulation chez les patients atteints d'hémophilie B.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Adultes (≥ 18 ans)**

Le comportement pharmacocinétique d'IDELVION a été étudié après des injections intraveineuses de doses uniques de 25, 50, 75 et 100 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués selon l'activité FIX dans le plasma, mesurée au moyen du dosage chromométrique en un temps. Les échantillons de sang utilisés pour les analyses pharmacocinétiques ont été prélevés avant et jusqu'à 504 heures (21 jours) après l'administration du médicament.

On trouve dans le Tableau 8 les valeurs pharmacocinétiques obtenues après une dose unique d'IDELVION de 25 UI/kg, 50 UI/kg, 75 UI/kg ou 100 UI/kg.

**Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne arithmétique, % de CV) obtenus après l’injection d’une dose unique d’IDELVION de 25 UI/kg, 50 UI/kg, 75 UI/kg ou 100 UI/kg**

Paramètres pharmacocinétiques	25 UI/kg (N = 7)	50 UI/kg (N = 47)	75 UI/kg (N = 8)	100 UI/kg (N = 16)
RP <sup>a</sup> (UI/dL)/(UI/kg)	1,65 (11,3)	1,30 (23,8)	1,08 (19,8)	1,02 (12,6)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (UI/dL)	41,1 (12,7)	66,6 (26,7)	82,0 (19,7)	102,2 (12,6)
ASC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dL)	4658 (36,2)	7482 (28,4)	9345 (19,7)	17 068 (19,2)
t <sub>1/2</sub> (h)	118,4 (38,0)	104,2 (25,4)	103,7 (17,7)	143,2 (26,1)
TRM (h)	152,9 (23,8)	142,8 (22,7)	144,5 (13,7)	189,2 (21,2)
CL (mL/h/kg)	0,57 (31,1)	0,731 (26,8)	0,84 (19,8)	0,61 (19,2)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0,86 (31,6)	1,020 (27,9)	1,20 (22,6)	1,12 (10,7)
Intervalle avant l’obtention d’une activité FIX de 1 % (d) <sup>b</sup>	18,0	25,5	30,0	34,0
Intervalle avant l’obtention d’une activité FIX de 3 % (d) <sup>b</sup>	10,5	16,5	20,5	24,5
Intervalle avant l’obtention d’une activité FIX de 5 % (d) <sup>b</sup>	7,5	12,5	16,5	20,0

a : Corrigée en fonction des taux initiaux

b : Intervalle estimatif avant l’obtention d’une activité FIX médiane se maintenant durablement au-dessus du pourcentage fixé

RP : récupération progressive notée 30 minutes après l’injection; ASC : aire sous la courbe de l’activité FIX en fonction du temps; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; V<sub>ss</sub> : volume de distribution à l’état d’équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Lors de l’étude pivot, après l’administration d’une dose unique d’IDELVION de 50 UI/kg, on a observé une demi-vie dans le sang plus longue, une aire sous la courbe de l’activité FIX en fonction du temps plus étendue, une clairance plus faible et une récupération progressive plus importante qu’après l’administration d’un produit de substitution de FIX à demi-vie standard. La récupération progressive moyenne (% de CV) d’IDELVION s’est établie à 1,30 (23,8 %), valeur supérieure à celle du produit de FIX précédent (pdFIX ou rFIX; 1,00 [25,7 %]). Ainsi, 1 UI/kg d’IDELVION produit une hausse moyenne de 1,30 UI/dL de la quantité de FIX dans le sang.

Les évaluations pharmacocinétiques réitérées réalisées sur une période ayant atteint 30 semaines démontrent un profil pharmacocinétique stable et une récupération progressive constante.

Le taux d'activité du facteur IX moyen au 21<sup>e</sup> jour suivant l'administration d'une dose unique d'IDELVION de 100 UI/kg était de 6,4 %. Le taux d'activité du facteur IX moyen au 14<sup>e</sup> jour suivant l'administration d'une dose unique d'IDELVION de 75 UI/kg était de 6,65 %. Le taux d'activité du facteur IX moyen au 7<sup>e</sup>, au 10<sup>e</sup> et au 14<sup>e</sup> jour suivant l'administration d'une dose unique d'IDELVION de 50 UI/kg était de 13,76 %, 9,59 % et 6,1 %, respectivement. Le taux d'activité du facteur IX moyen au 7<sup>e</sup>, au 10<sup>e</sup> et au 14<sup>e</sup> jour suivant l'administration d'une dose unique d'IDELVION de 25 UI/kg était de 8,62 %, 5,02 % et 2,96 %, respectivement.

### **PPT (< 18 ans)**

Les paramètres pharmacocinétiques du rIX-FP ont été évalués chez 5 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) et 27 enfants (âgés de 1 à < 12 ans) qui avaient reçu 50 UI/kg d'IDELVION par injection intraveineuse dans le cadre d'études multicentriques ouvertes. Des échantillons ont été recueillis aux fins d'analyses pharmacocinétiques avant l'administration du produit, puis à divers moments jusqu'à 336 heures (14 jours) après l'administration du médicament.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques obtenues chez 32 sujets de 1 à < 18 ans se retrouvent dans le Tableau 9. L'estimation de ces paramètres est fondée sur de l'activité du FIX dans le plasma en fonction du temps. La récupération progressive a semblé légèrement plus faible et la clairance en fonction du poids corporel, plus élevée, chez les enfants que chez les adultes.

**Tableau 9 – Comparaison des paramètres pharmacocinétiques selon le groupe d'âge (moyenne arithmétique, % de CV) obtenues après l'injection d'une dose unique d'IDELVION de 50 UI/kg**

Paramètres pharmacocinétiques	1 à < 12 ans (N = 27)	12 à < 18 ans (N = 5)
RP <sub>a</sub> (UI/dL)/(UI/kg)	1,01 (22,5)	1,11 (27,7)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (UI/dL)	50,9 (21,8)	55,3 (28,1)
ASC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dL)	4788 (31,3)	5347 (48,2)
t <sub>1/2</sub> (h)	91,0 (17,7)	87,3 (35,7)
TRM (h)	125,8 (17,4)	119 (31,2)
CL (mL/h/kg)	1,13 (27,1)	1,08 (39,3)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1,38 (21,0)	1,16 (14,0)

a : Corrigée en fonction des taux initiaux

RP : récupération progressive notée 30 minutes après l'injection; ASC : aire sous la courbe de l'activité FIX en fonction du temps; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; V<sub>ss</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- Conserver le produit à une température de +2 °C à +25 °C. Ne pas congeler.
- IDELVION est stable jusqu'à la date de péremption qui est indiquée sur son emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon.
- Conserver le flacon d'IDELVION dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

**Une fois reconstitué**, le produit doit être administré immédiatement ou dans un délai maximal de 3 heures.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP)

Nom chimique : Albutrèpénonacog alfa

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le rIX-FP pleine longueur est exprimé en un glycopeptide à chaîne unique constitué de 1018 acides aminés et ayant un poids moléculaire de ~125 kDa.

Formule de structure : La séquence primaire d'acides aminés est comparable à la forme allélique Thr148 la plus abondante dans le FIX natif. Le rIX-FP est issu de la fusion génétique d'une albumine humaine recombinante et d'un FIX recombinant. L'ADN complémentaire (ADNc) du FIX a été lié à l'ADNc de l'albumine humaine au moyen d'une séquence de liaison clivable dérivée du FIX, prolongée par un résidu de proline N-terminal.

Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse purifiée est une solution jaune à incolore exempte de particules visibles. Elle renferme une concentration minimale de 8 mg/mL de protéine ayant une activité spécifique d'au moins 53 UI/mg.

Norme pharmaceutique : Le nombre d'unités du FIX administrées est exprimé en unités internationales (UI), conformément à la norme de l'OMS en vigueur relativement aux produits contenant le FIX. Une (1) UI d'activité de FIX dans le plasma équivaut à la quantité de FIX contenue dans un (1) mL de plasma humain normal. L'activité plasmatique en FIX s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (par rapport à une norme internationale applicable au FIX dans le plasma).

#### Caractéristiques du produit :

IDELVION est composé du facteur IX de coagulation recombinant fusionné génétiquement et d'une albumine recombinante. La fusion de l'ADNc de l'albumine humaine à l'ADNc du facteur IX de coagulation humain (FIX) permet la production d'une seule protéine recombinante et assure l'homogénéité du produit en évitant la conjugaison chimique. La portion rFIX est identique à la forme allélique Thr148 du FIX d'origine plasmatique. La séquence de liaison clivable entre le rFIX et les molécules d'albumine est dérivée du peptide d'activation endogène du FIX natif. Le rIX-FP demeure intact dans le sang jusqu'à l'activation du FIX, où l'albumine est relâchée par clivage, libérant le FIX activé (FIXa) seulement quand il est nécessaire pour la cascade de coagulation.

Aucune protéine d'origine humaine ou animale n'est ajoutée au cours des étapes de fabrication et de préparation d'IDELVION. IDELVION est une glycoprotéine constituée de 1018 acides aminés sécrétés par une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) issue du génie génétique. La lignée CHO sécrète le rIX-FP dans un milieu de culture chimiquement caractérisé exempt d'hormones avec l'exception de l'insuline humaine recombinante, et le rIX-FP est purifié par un processus de chromatographie ne nécessitant pas le recours à une étape d'anticorps monoclonal. La séquence de liaison est dérivée du peptide d'activation du FIX natif. Le procédé de fabrication comprend trois méthodes validées de réduction virale. Deux de ces trois étapes de réduction, soit le traitement par solvant-détergent et l'élimination des virus par filtration (la nanofiltration), sont dédiées à cette seule fin. Des traces de protéines de hamster peuvent être présentes dans le produit final d'IDELVION.

Pour déterminer la puissance en unités internationales (UI), on procède à un dosage chronométrique en un temps *in vitro* fondé sur le temps de céphaline activée (TCA), calibré selon la norme

internationale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) visant les concentrés de FIX.

### **Inactivation virale**

Le procédé de fabrication comprend deux méthodes orthogonales dédiées à la réduction virale, dont la nanofiltration.

## **14 ESSAIS CLINIQUES**

### **14.1 Essais cliniques par indication**

#### **Prophylaxie et traitement systématiques des épisodes hémorragiques chez les PPT de > 12 ans**

##### *Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude*

L'efficacité, le comportement pharmacocinétique et l'innocuité d'IDELVION ont été évalués dans le cadre d'une étude clinique prospective, multicentrique et sans insu qui a comparé le traitement des épisodes hémorragiques (sur demande) à la prophylaxie hebdomadaire systématique. L'efficacité hémostatique a été évaluée pour le traitement sur demande et la maîtrise des épisodes hémorragiques, et la prophylaxie systématique une fois tous les 7, 10 ou 14 jours, et pour la prise en charge périopératoire des interventions chirurgicales, dentaires ou autres interventions effractives majeures ou mineures. Les paramètres pharmacocinétiques d'IDELVION ont été évalués chez tous les sujets de l'étude pivot, sauf ceux qui avaient terminé une évaluation pharmacocinétique lors d'une étude antérieure.

Au total, 63 patients préalablement traités (PPT) de sexe masculin atteints d'hémophilie B grave (activité FIX endogène  $\leq 2$  %) et âgés de 12 à 61 ans (médiane : 30 ans) ont reçu IDELVION pendant une période ayant atteint jusqu'à 27 mois. Quarante (40) sujets du groupe « prophylaxie » ont fait l'objet d'une prophylaxie hebdomadaire systématique à une dose initiale de 35 à 50 UI/kg; au terme du traitement prophylactique hebdomadaire, la dose médiane d'IDELVION s'établissait à 40 UI/kg. Après 26 semaines environ de prophylaxie hebdomadaire, 26 des 40 sujets précités sont passés à une prophylaxie systématique tous les 10 ou 14 jours à raison de 50 à 75 UI/kg d'IDELVION.

Par ailleurs, 23 sujets du groupe traité sur demande ont reçu IDELVION, administré au besoin pour le traitement d'épisodes hémorragiques, et après environ 26 semaines de traitement épisodique, 19 sujets sont passés à la prophylaxie hebdomadaire. Un sujet devant être opéré pendant l'essai pouvait être admis à la sous-étude sur la prise en charge périopératoire. Référez-vous à la sous-rubrique Prise en charge périopératoire pour les résultats.

Dans l'étude de prolongation ouverte, 11 PPT de  $\geq 18$  ans sur 54 sont passés à un schéma prophylactique prolongé d'une administration tous les 21 jours après 6 mois de traitement stable avec le schéma sur 14 jours. Un sujet devant être opéré pendant l'essai pouvait être admis à la sous-étude sur la prise en charge périopératoire. Référez-vous à la sous-rubrique Prise en charge périopératoire ci-dessous pour connaître les résultats.

##### *Résultats de l'étude*

Selon un plan avec paires appariées, l'administration d'IDELVION à titre prophylactique a donné lieu à une réduction médiane du nombre d'hémorragies spontanées par année (fréquence annualisée des hémorragies spontanées [FAHs]) de 93,5 % par rapport à son administration sur demande (intervalle interquartile [IIQ] : 89,3 %; 100 %). Au Tableau 10 se retrouve une comparaison de la FAHs et de la fréquence annualisée des hémorragies (FAH) chez 19 sujets chez lesquels l'efficacité a pu être évaluée.

**Tableau 10 – Comparaison de la fréquence annualisée des hémorragies des sujets sous traitement sur demande et sous prophylaxie hebdomadaire**

Étiologie d'épisode hémorragique	Sur demande (n = 19)*	Prophylaxie hebdomadaire (n = 19)*	% de réduction de la FAH avec prophylaxie (n = 19)*
<b>Spontanée</b>			
Moyenne (é.-t.)	14,6 (8,42)	0,9 (1,17)	93,5 (8,03)
Médiane	15,4	0,7	95,9
IIQ	8,0; 18,0	0; 1,6	89,3; 100
Intervalle	2,0; 39,5	0; 4,2	75,2; 100
<b>Total†</b>			
Moyenne (é.-t.)	20,8 (9,19)	2,9 (4,81)	88,0 (14,01)
Médiane	19,2	1,6	90,9
IIQ	16,7; 25,8	0; 4,3	81,2; 100
Intervalle	2,0; 46,1	0; 21,1	54,3; 100

\* Selon un plan avec paires appariées

† Le total inclut les hémorragies spontanées ainsi que celles d'origine traumatique

IIQ : intervalle interquartile, selon les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> centiles; é.-t. : écart-type. Les sujets chez lesquels on pouvait évaluer l'efficacité étaient ceux qui avaient reçu au moins une dose du traitement sur demande et une dose du traitement prophylactique.

Selon un plan avec paires appariées pour la FAHs, l'efficacité des traitements prophylactiques tous les 7 jours ainsi que tous les 14 jours a été démontrée. Le Tableau 11 montre la FAHs chez les sujets soumis à une prophylaxie hebdomadaire et à une prophylaxie tous les 14 jours.

**Tableau 11 - Comparaison de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées selon le schéma prophylactique**

Étiologie d'épisode hémorragique	Prophylaxie hebdomadaire systématique (n = 21)*	Prophylaxie tous les 14 jours (n = 21)*
<b>Spontanée</b>		
Moyenne (é.-t.)	0,28 (1,01)	1,07 (2,1)
Médiane	0	0
IIQ	0; 0	0; 1
Intervalle	0; 4,5	0; 7,3

\* Selon un plan avec paires appariées

IIQ : intervalle interquartile; é.-t. : écart-type

Le schéma sur 21 jours était non inférieur au schéma sur 7 jours en ce qui a trait à la diminution de la FAHs (Tableau 12) et de la FAH.

**Tableau 12 – Fréquence annualisée des hémorragies spontanées associée au schéma sur 21 jours (PPT ≥ 18 ans) lors de l'étude de prolongation par rapport à celle associée au schéma sur 7 jours**

Étiologie d'épisode hémorragique	Schéma sur 7 jours (n = 11)*	Schéma sur 21 jours (n = 11)*	Différence moyenne (IC à 95 %) entre le schéma sur 7 jours et le schéma prolongé
<b>Spontanée</b>			
Moyenne (é.-t.)	0,14 (0,48)	0,60 (1,41)	-0,45 (-1,46; 0,56)
Médiane (min; max)	0,0 (0,0; 1,6)	0,0 (0,0; 4,7)	-
IIQ	0,0; 0,0	0,0; 0,5	-

Remarques : Pour le schéma prophylactique sur 7 jours, les données de l'étude de prolongation ont été combinées à celles de l'étude pivot. Résultats provenant de PPT ayant été sous chaque schéma pendant ≥ 12 semaines.

Au total, 358 épisodes hémorragiques ont été traités par IDELVION; 93,6 % des hémorragies ont été jugulées à l'aide de 1 injection et 98,6 %, à l'aide d'au plus 2 injections. Les sujets évaluaient eux-mêmes la réponse à chaque injection, 24 heures après son administration, dans un journal électronique. Pour chaque épisode hémorragique, le chercheur évaluait l'efficacité globale du traitement sur une échelle en 4 points.

On présente, dans le Tableau 13 l'efficacité dans le traitement des épisodes hémorragiques.

**Tableau 13 – Efficacité\* dans le traitement des épisodes hémorragiques**

<b>Nombre d'épisodes hémorragiques ayant nécessité un traitement (n = 358)</b>	
<b>Nombre d'injections nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques</b>	
1 injection, n (%)	335 (93,6)
2 injections, n (%)	18 (5,0)
1 ou 2 injections, n (%)	353 (98,6)
> 2 injections, n (%)	5 (1,4)
<b>Évaluation de l'efficacité*</b>	
Excellente ou bonne, n (%)	337 (94,1)
Modérée, n (%)	9 (2,5)
Médiocre ou nulle, n (%)	1 (0,3)

\* Excellent : Soulagement de la douleur et/ou amélioration non équivoque des signes objectifs d'hémorragie et pas de perfusion supplémentaire nécessaire pour l'obtention de l'hémostase; Bonne : Soulagement indéniable de la douleur et/ou nette amélioration des signes d'hémorragie environ 8 heures après la première perfusion, mais nécessité d'une seconde perfusion non exclue; Modérée : Effet favorable probable ou léger, et plus de deux perfusions nécessaires pour l'obtention de l'hémostase; Médiocre ou nulle : Amélioration nulle ou aggravation, intervention hémostatique supplémentaire nécessaire. La réponse a été évaluée environ 24 heures après le traitement.

## **Prophylaxie et traitement systématiques des épisodes hémorragiques chez les PPT de < 12 ans**

### *Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude*

L'efficacité d'IDELVION a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase 3 au cours de laquelle 27 PPT masculins âgés de 1 à 10 ans (âge médian de 6,0 ans), dont 12 patients de < 6 ans, ont reçu IDELVION en prophylaxie et pour le traitement des épisodes hémorragiques. Les 27 patients ont reçu une prophylaxie hebdomadaire par IDELVION pendant une durée moyenne de la participation à l'étude de 13,1 mois (9, 18 mois). Un sujet devant être opéré pendant l'essai pouvait être admis à la sous-étude sur la prise en charge périopératoire. Référez-vous à la sous-rubrique Prise en charge périopératoire pour les résultats.

Dans l'étude de prolongation ouverte, 8 des 24 PPT de < 12 ans sont passés à un schéma posologique d'une administration tous les 14 jours après 6 mois de traitement stable avec le schéma sur 7 jours. Un sujet devant être opéré pendant l'essai pouvait être admis à la sous-étude sur la prise en charge périopératoire. Référez-vous à la sous-rubrique Prise en charge périopératoire pour les résultats.

### *Résultats de l'étude*

Le schéma prophylactique hebdomadaire systématique par le rIX-FP a été efficace pour la prévention des épisodes hémorragiques. La FAH (tous les épisodes hémorragiques) et la FAHs médianes (Q1, Q3) pendant la prophylaxie pour la population de l'analyse d'efficacité ont été respectivement de 3,12 (0,91; 5,91) et 0,00 (0,00; 0,91) épisode(s) hémorragique(s)/patient/an. On a observé, au cours de l'étude, une résolution dans les articulations cibles (définies comme les articulations ayant présenté 3 hémorragies spontanées ou plus dans une seule articulation sur une période de 6 mois consécutifs) signalées chez 3 patients avant l'admission à l'étude. Tous les patients ont continué de recevoir la prophylaxie hebdomadaire systématique tout au long de l'étude.

La majorité (94; 88,7 %) des 106 épisodes hémorragiques ont été traités à l'aide d'une seule injection; 103 (97,2 %) ont été traités à l'aide d'une ou deux injections. L'efficacité hémostatique à la résolution des hémorragies a été évaluée comme excellente ou bonne pour 96 % des épisodes hémorragiques traités.

L'utilisation du schéma sur 14 jours chez des enfants a confirmé sa non-infériorité au schéma sur 7 jours en ce qui a trait à la diminution de la FAHs (Tableau 14) et de la FAH.

**Tableau 14 – Fréquence annualisée des hémorragies spontanées associée au schéma sur 14 jours (PPT < 12 ans) lors de l'étude de prolongation par rapport à celle associée au schéma sur 7 jours**

N = 8	Fréquence annualisée des hémorragies spontanées		
	Schéma sur 7 jours	Schéma sur 14 jours	Différence moyenne (IC à 95 %) entre le schéma sur 7 jours et le schéma sur 14 jours
Moyenne (é.-t.)	0,58 (1,070)	1,74 (2,017)	-1,16 (-2,63; 0,31)
Médiane (min; max)	0,0 (0,0; 2,4)	1,1 (0,0; 5,0)	-
IIQ	0,0; 1,1	0,0; 3,4	-

Remarques : Pour le schéma prophylactique sur 7 jours, les données de l'étude de prolongation ont été combinées à celles de l'étude pivot. Résultats provenant de PPT ayant été sous chaque schéma pendant  $\geq$  12 semaines.

## Prise en charge périopératoire

### *Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude*

Voir ci-dessus la section Prophylaxie et traitement systématiques des épisodes hémorragiques chez les PPT de > 12 ans et la section Prophylaxie et traitement systématiques des épisodes hémorragiques chez les PPT de < 12 ans.

### *Résultats de l'étude*

Un total de 21 patients (âgés de 5 à 59 ans) ont reçu IDELVION pour une prise en charge périopératoire lors de 30 interventions chirurgicales dans le cadre des deux études pivots et de l'étude de prolongation. Les doses ont été personnalisées en fonction des valeurs pharmacocinétiques et de la réponse clinique obtenues chez le patient. Ces interventions chirurgicales incluaient 15 chirurgies orthopédiques, une double mastectomie liposuction (n = 1), deux hémorroïdectomies (n = 2), une rhinoplastie, résection sous-muqueuse et turbinectomie inférieure (n = 1), deux circoncisions (n = 2), une réparation de hernie ombilicale et circoncision (n = 1), cinq extractions de dents (n = 5), une embolisation de varicocèle (n = 1), une excision de nævus pigmentaire (n = 1) et une résection muqueuse endoscopique (n = 1).

Un seul bolus périopératoire a été utilisé lors de 96,7 % (n = 29) des interventions chirurgicales. L'efficacité hémostatique d'au moins 95,5 % des interventions chirurgicales a été évaluée comme excellente ou bonne. Au cours de la période postopératoire de 14 jours, les patients ont reçu entre 0 et 11 perfusions et la consommation de FIX a varié entre 0 et 444,1 UI/kg. Six des patients ayant subi une intervention chirurgicale ont reçu leur congé du centre de traitement chirurgical le jour même.

## 14.2 Immunogénicité

Voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Le programme d'études toxicologiques a été mené au moyen de doses uniques ou répétées administrées en bolus à des rongeurs et à d'autres espèces animales. Les rats et les singes ont été retenus, d'une part parce que ce sont les animaux habituellement choisis pour ce type d'études toxicologiques et d'autre part, parce le rIX-FP exerce son activité pharmacologique chez ces espèces.

Le macaque de Buffon et le rat ont bien toléré, sans manifestation de toxicité significative, une dose unique de rIX-FP ayant atteint 500 UI/kg administrée en bolus intraveineux. La dose sans effet nocif observable (DSENO) a été établie à 500 UI/kg chez les deux espèces.

Les études sur l'administration répétée (28 jours) reflètent la réalité clinique, à savoir les multiples traitements qu'impose l'hémophilie B. En raison d'une réponse immunitaire attendue contre les protéines humaines hétérologues, un sacrifice intérimaire a été pratiqué au 6<sup>e</sup> jour. Dans l'ensemble, le rIX-FP, injecté par voie intraveineuse pendant 28 jours consécutifs à des doses qui ont atteint 500 UI/kg/jour, a été bien toléré chez le rat; aucun signe de toxicité n'a été noté, et, dans le cadre de cette étude, la DSENO a été de 500 UI/kg.

Les mêmes observations ont été faites après l'administration de multiples doses au macaque de Buffon, et la DSENO a été établie, cette fois encore, à 500 UI/kg.

L'évaluation de la tolérance locale était prévue dans les études tant avec dose unique qu'avec doses répétées, chez le rat et le singe. De plus, une autre étude a été menée sur la tolérance locale, cette fois chez le lapin; l'absence de signe local ou général de réaction au traitement a amené les chercheurs à conclure que la tolérance locale du rIX-FP était bonne à la suite d'injections intraveineuses en bolus répétées chez le rat et le macaque de Buffon, et à la suite d'une administration intraveineuse, intra-artérielle et périverneuse unique chez le lapin.

Le potentiel thrombogène du rIX-FP a été évalué chez le lapin, suivant un modèle de Wessler en stase veineuse modifié, d'usage courant pour l'étude de la thrombogénicité. Aucun signe d'activité thrombogène n'a été décelé, et ce, pour les trois doses du rIX-FP étudiées, à savoir 75, 150 et 500 UI/kg.

### Cancérogénicité

Les études non cliniques sur la cancérogénicité du rIX-FP n'ont pas été menées.

### Génotoxicité

Afin d'évaluer le risque de génotoxicité, le rIX-FP a été soumis à deux études *in vitro*, soit le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et le test d'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains. Aucun signe d'activité mutagène n'a été observé lors de ces tests.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement

Les études sur la toxicité du rIX-FP pour la reproduction et le développement chez l'animal n'ont également pas été menées. Toutefois, lors des études de toxicologie portant sur l'administration répétée, les examens pathologiques macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun effet délétère sur les organes reproducteurs.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### IDELVION™

#### Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **IDELVION** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IDELVION**.

#### Pour quoi IDELVION est-il utilisé?

IDELVION est un médicament utilisé pour traiter votre hémophilie B, qui est un trouble de saignement transmis par vos parents faisant en sorte que votre sang ne coagule pas normalement.

IDELVION peut aider à réduire les saignements et à prévenir les dommages aux articulations au fil du temps. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire IDELVION régulièrement, ou seulement au besoin ou avant et après une intervention chirurgicale, ou pour toute intervention susceptible d'accroître votre risque de saignement, comme l'extraction compliquée d'une dent, etc.

#### Comment IDELVION agit-il?

Une protéine (facteur IX) dans votre corps est manquante ou ne fonctionne pas bien. IDELVION fournit une copie fonctionnelle de cette protéine pour aider votre sang à coaguler et arrêter vos saignements. Vous pourriez avoir besoin d'injections régulières d'IDELVION pour prévenir ou maîtriser vos saignements.

#### Quels sont les ingrédients dans IDELVION?

Ingrédients médicinaux : Facteur IX de coagulation et albumine (protéine de fusion)

Ingrédients non médicinaux : Citrate trisodique, mannitol, polysorbate 80, saccharose

#### IDELVION est disponible sous les formes posologiques suivantes :

IDELVION est offert en 5 teneurs différentes sous forme de poudre : 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3500 UI (fournis avec de l'Eau stérile pour solution injectable [diluant]). Après le mélange avec l'eau stérile pour solution injectable (reconstitution), la solution préparée aura les concentrations finales suivantes (voir le tableau ci-dessous) :

Teneur de la poudre	Volume de l'eau stérile pour solution injectable (diluant)	Concentration finale
250 UI	2,5 mL	100 UI/mL
500 UI	2,5 mL	200 UI/mL
1000 UI	2,5 mL	400 UI/mL
2000 UI	5 mL	400 UI/mL
3500 UI	5 mL	700 UI/mL

L'emballage contient un flacon à usage unique d'IDELVION, un flacon d'eau stérile pour solution injectable (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial® et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un nécessaire de perfusion.

**Ne prenez pas IDELVION si :**

- vous êtes allergique aux protéines de hamster
- vous êtes allergique à un ingrédient d'IDELVION, quel qu'il soit

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IDELVION, 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 :**

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si IDELVION peut nuire au fœtus.
- vous allaitez. On ignore si IDELVION passe dans le lait maternel et s'il peut nuire au bébé.
- vous avez déjà eu des réactions allergiques à ce produit ou à l'un des ingrédients de ce produit.

**Autres mises en garde à connaître :**

IDELVION peut provoquer des réactions allergiques. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement et cessez le traitement en présence des symptômes suivants : éruption cutanée ou urticaire, démangeaisons, oppression dans le thorax ou la gorge, difficulté à respirer, léger vertige, étourdissements, nausées ou baisse de la tension artérielle (basse pression).

- Le système immunitaire de votre corps pourrait empêcher IDELVION de fonctionner correctement en produisant des inhibiteurs du facteur IX. Des tests sont nécessaires pour déterminer la quantité d'inhibiteurs que vous avez et s'ils changent au fil du temps. Si vous produisez de tels inhibiteurs, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de cesser complètement de prendre le médicament. Si vous avez besoin d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC pour l'injection d'IDELVION), le risque de complications, y compris des infections locales, des bactéries dans le sang (bactériémie) et la formation d'un caillot sanguin dans le

vaisseau sanguin (thrombose) où le cathéter est inséré, devra être pris en compte par votre médecin.

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

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

- aucune interaction médicamenteuse connue

**Comment prendre IDELVION :**

IDELVION est administré directement dans le sang (injection intraveineuse). IDELVION doit être administré conformément aux instructions de votre professionnel de la santé. Vous ou votre aidant devez recevoir une formation par votre professionnel de la santé sur la façon d'administrer IDELVION.

**Administration à domicile d'IDELVION**

N'administrez IDELVION à vous ou à votre enfant qu'après avoir reçu une formation par votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant sur la façon d'administrer ce produit.

Vous devez toujours suivre les instructions de votre professionnel de la santé. Les étapes ci-dessous sont des directives générales sur l'utilisation d'IDELVION. Si vous avez un doute sur les étapes à suivre, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de prendre IDELVION. Si vous prévoyez un voyage, parlez-en à votre professionnel de la santé. Jetez la solution inutilisée, le(s) flacon(s) vide(s) et toute autre fourniture médicale utilisée dans un contenant approprié, réservé aux déchets médicaux.

**Préparation (reconstitution)**

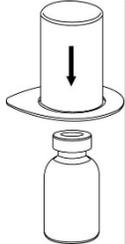
- Préparez IDELVION en utilisant une méthode stérile (technique aseptique) avec l'eau stérile pour solution injectable (diluant) fournie dans la trousse.
- N'utilisez que les flacons d'IDELVION qui **ne** sont **pas** périmés (la date de péremption est indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte).
- Vous devez examiner le mélange pour vous assurer qu'il n'y a pas de particules visibles et que la solution est limpide ou jaune. N'utilisez pas la solution si elle est d'une autre couleur ou si elle contient des particules.
- IDELVION est destiné à un usage unique et doit être utilisé dans les 4 heures suivant l'ajout de l'eau stérile pour solution injectable (diluant) (il ne contient aucun agent de conservation). Jetez les flacons qui contiennent encore du liquide après leur utilisation.
- Si l'emballage est ouvert ou abîmé, n'utilisez pas le produit et communiquez avec votre professionnel de la santé.

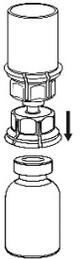
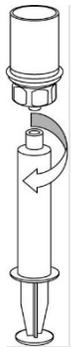
**Administration**

- Ne mélangez pas IDELVION avec d'autres médicaments.
- Administrez IDELVION par injection dans une veine (injection intraveineuse).
- Travaillez toujours sur une surface plane et propre, et lavez-vous les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Administrez IDELVION suivant une méthode aseptique.
- Administrez IDELVION à la température ambiante.

- Pour l'injection d'IDELVION, l'utilisation des trousse d'administration fournies (dispositifs de transfert à filtre Mix2Vial®) est recommandée. Sinon, l'échec de la thérapie peut avoir lieu en raison de l'adsorption du facteur IX au matériel de certains autres équipements pour injection.
- Il faut veiller à ce qu'aucun sang ne pénètre dans la seringue, car un caillot pourrait se former.
- Consignez votre nom, ou celui de votre enfant, ainsi que le numéro de lot du produit après avoir pris ou administré le médicament. Cela vous permettra de conserver le lien entre vous ou votre enfant et le lot du produit.

Les procédures décrites dans le tableau ci-dessous sont des instructions générales pour la préparation et la reconstitution d'IDELVION.

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique lors de l'administration d'IDELVION.		
<b>A</b>	<b>PRÉPARATION</b>	
	<p>Préparer les flacons, le dispositif Mix2Vial® et le nécessaire de perfusion.</p> <p><b>S'assurer que l'eau stérile pour solution injectable (diluant) et les flacons d'IDELVION sont à la température ambiante.</b></p> <p>Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel d'administration.</p>	
<b>B</b>	<b>RECONSTITUTION : Suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer IDELVION</b>	
<b>1</b>	<p><b>Nettoyer les bouchons :</b></p> <p>Retirer les capuchons des deux flacons (IDELVION et diluant). Nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.</p>	
<b>2</b>	<p><b>Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial®</b> en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder le dispositif Mix2Vial® dans son emballage transparent.</p>	
<b>3</b>	<p><b>Préparer le flacon de diluant :</b></p> <p>Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre l'emballage de Mix2Vial® et fixer fermement l'extrémité bleue du dispositif Mix2Vial® dans le centre du bouchon du flacon de diluant.</p>	
<b>4</b>	<p><b>Retirer l'emballage du dispositif Mix2Vial® :</b></p> <p>Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve le dispositif Mix2Vial®. S'assurer de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.</p>	

<p><b>5</b></p>	<p><b>Transférer le diluant dans le flacon d'IDELVION :</b></p> <p>Placer le flacon d'IDELVION sur une surface plane et le tenir fermement. Inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial®, et fixer fermement l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® au bouchon du flacon d'IDELVION. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon d'IDELVION.</p>	
<p><b>6</b></p>	<p><b>Dissoudre IDELVION :</b></p> <p>Tout en gardant les flacons du diluant et d'IDELVION reliés au dispositif Mix2Vial®, faire tourner doucement le flacon d'IDELVION afin de s'assurer que le produit est complètement dissous. Ne pas agiter le flacon.</p>	
<p><b>7</b></p>	<p><b>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide :</b></p> <p>À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® et de l'autre main tenir l'extrémité bleue du Mix2Vial® et dévisser le dispositif en deux parties</p>	
<p><b>8</b></p>	<p><b>Remplir la seringue :</b></p> <p>Aspirer de l'air dans une seringue vide et stérile. Utiliser la seringue fournie avec le produit. En gardant le flacon d'IDELVION à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial®. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter de l'air dans le flacon de produit. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon d'IDELVION et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>	
<p><b>9</b></p>	<p><b>Préparer le nécessaire de perfusion équipé d'un microtube :</b></p> <p>Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial® de la seringue. Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.</p>	
<p><b>10</b></p>	<p>Une fois reconstitué, le produit doit être utilisé immédiatement ou dans un délai de 3 heures.</p>	

<b>11</b>	Utiliser un dispositif Mix2Vial® neuf distinct pour chaque flacon d'IDELVION.
<b>C</b>	<b>ADMINISTRATION</b>
	<p><b>Administrer IDELVION en utilisant des techniques stériles (aseptiques) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien laver et sécher les mains.</li> <li>• Localiser une veine.</li> <li>• Nettoyer le(s) site(s) d'injection en utilisant une préparation antiseptique pour la peau. Laisser sécher chaque point d'injection avant de poursuivre.</li> <li>• Insérer l'aiguille dans la veine.</li> <li>• Vérifier que l'aiguille est bien placée.</li> <li>• Administrer IDELVION dans la veine par injection intraveineuse lente.</li> </ul>

#### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose d'IDELVION qui vous convient selon votre poids, la gravité de votre hémophilie B et le lieu de l'hémorragie. Il demandera peut-être des prises de sang après votre traitement par IDELVION pour s'assurer que votre sang contient suffisamment de facteur IX pour coaguler. Si le saignement ne cesse pas après l'administration d'IDELVION, appelez votre professionnel de la santé immédiatement.

#### **Surdosage :**

Aucun symptôme lié au surdosage n'a été signalé chez un patient traité par IDELVION.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IDELVION, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez oublié une dose.

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

Les effets secondaires fréquents d'IDELVION sont les maux de tête et les étourdissements. Des éruptions cutanées, de l'eczéma et de l'hypersensibilité peuvent également survenir.

Votre corps peut fabriquer des anticorps, appelés inhibiteurs, contre le facteur IX, ce qui peut empêcher IDELVION d'exercer son effet. Votre professionnel de la santé demandera peut-être des prises de sang de temps à autre afin de rechercher la présence d'inhibiteurs.

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
Les effets secondaires suivants pourraient être causés par une réaction allergique :			
- Difficulté à respirer		✓	✓
- Oppression thoracique		✓	✓
- Enflure du visage, éruption cutanée ou urticaire		✓	✓
- Maux de cœur (nausées)		✓	✓
- Étourdissements/évanouissement (faible tension artérielle)		✓	✓

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

AdverseReporting@CSLBehring.com

**Entreposage :**

- Conserver le produit à une température de +2 °C à +25 °C. Ne pas congeler.
- IDELVION est stable jusqu'à la date de péremption qui est indiquée sur son emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon. Conserver le flacon d'IDELVION dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

**Une fois reconstitué**, le produit doit être administré immédiatement ou dans un délai maximal de 3 heures.

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

**Pour en savoir davantage au sujet de IDELVION :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; le site Web du fabricant [www.cslbehring.ca](http://www.cslbehring.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Dernière révision : 09 JANV. 2024