

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## IDELVION™

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

DCI - albutrèpénonacog alfa

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration intraveineuse

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

Facteur IX de coagulation sanguine antihémorragique

Code ATC : B02BD04

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

**Date d'approbation initiale :**  
Le 26 janvier 2016

**Date de révision :**  
Le 22 septembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 233069

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE <sup>1,2</sup> .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
ÉTUDES CLINIQUES <sup>1,2</sup> .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
MICROBIOLOGIE.....	26
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>29</b>

# IDELVION™

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

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée, avec les teneurs nominales suivantes : 250 UI <sup>1</sup> /flacon, 500 UI/flacon, 1000 UI/flacon, 2000 UI/flacon, 3500 UI/flacon	Citrate trisodique, mannitol, polysorbate 80, saccharose  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique <b>Formes posologiques, composition et conditionnement</b>.</i>

### DESCRIPTION

IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP), est une protéine purifiée d'action prolongée obtenue par recombinaison d'ADN, plus précisément issue de la fusion génétique d'une albumine recombinante et d'un facteur de coagulation IX recombinant (rFIX).

IDELVION se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène et exempte d'agent de conservation, à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables aux fins d'administration intraveineuse. Il est offert dans un flacon à usage unique de formulations à 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3500 UI du principe actif, le rIX-FP.

---

<sup>1</sup> 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).

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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) ou de maladie de Christmas :

- 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.

Les études décrites dans cette monographie ont été effectuées seulement chez les patients préalablement traités.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Veillez consulter la sous-rubrique *Populations particulières* sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

Veillez consulter la sous-rubrique *Populations particulières* sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

## 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. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Hypersensibilité**

La survenue de réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, a été signalée chez des patients traités par des préparations de FIX. 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.

IDELVION contient des traces de protéines ovariennes de hamster chinois (CHO). Il est possible qu'un patient traité par ce produit développe une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines.

### **Inhibiteurs**

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.

### **Thromboembolie**

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.

### **Fonction rénale**

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.

### **Fonction sexuelle et reproduction**

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.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité d'IDELVION pour 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.

#### **Femmes qui allaitent :**

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.

#### **Pédiatrie (< 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 (veuillez consulter la rubrique **ÉTUDES 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 (veuillez consulter la rubrique **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 (veuillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les essais 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.

### **Surveillance et examens 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. Ainsi, 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables à un médicament**

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

### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques<sup>1,2</sup>**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les événements indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

#### *Études cliniques complétées:*

114 patients préalablement traités ont été évalués (PPT, 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, ni d'anticorps dirigés contre les protéines de cellules-hôtes CHO chez les sujets traités par IDELVION. Aucun cas de réaction anaphylactique ni de thrombose n'a été signalé.

Les réactions indésirables observées dans >0,5% des sujets figurent au Tableau 1.

**Tableau 1 : Sommaire des réactions indésirables**

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
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	1 (0,9)	Peu fréquent
	Eczéma	1 (0,9)	Peu fréquent

Légende : la fréquence des réactions 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 ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) et très rare ( $< 1/10,000$ ).

*Études cliniques en cours:*

Le développement d'inhibiteurs contre le facteur IX a été rapporté dans une étude clinique en cours chez des patients qui n'avaient pas été préalablement traités.

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

*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 **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**].

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **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.



## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le traitement avec IDELVION doit être initié sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience avec le traitement de l'hémophilie B (déficience en factor IX).

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 flacon d'IDELVION contient l'activité en unités internationales (UI) de FIX recombinant (rFIX) indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon.
- 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.

### **Posologie 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 pour 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 pour 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  $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dL} \times 0,77 \text{ dL/kg} = 3080 \text{ UI}$ .
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  $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dL par UI/kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ UI/dL}$  (32,5 % de la normale).

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

On trouve dans le Tableau 2 et le Tableau 3 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 (veuillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**Tableau 2 : 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'iliopectinaux) 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>Hémorragie majeure</b> Hémorragie menaçant le pronostic vital, hémorragie profonde d'un muscle, y compris de l'iliopectinaux	60-100	50-80 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 3 : Posologie pour la prise en charge périopératoire**

Type d'intervention	Taux sanguin de FIX nécessaire (%) (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)	50-80 UI/kg Répéter toutes les 48-72 heures pendant la première semaine. Administrer une dose d'entretien 1-2 fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.

**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.
- Administrer IDELVION suivant une méthode aseptique.
- Administrer 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 injection.
- 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.

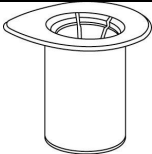
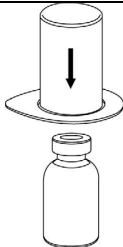
- IDELVION est destiné à un usage unique seulement. Éliminer tout produit non utilisé ainsi que tous les articles nécessaires à l'administration du traitement après chaque injection conformément aux exigences locales.
- Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration d'IDELVION pour ainsi maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.




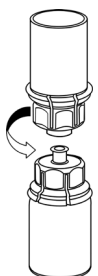

### **Reconstitution**

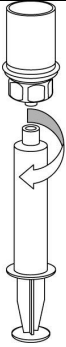
- Reconstituer IDELVION suivant une méthode aseptique au moyen du diluant fourni dans la trousse.
- Ne pas utiliser IDELVION après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Examiner la solution reconstituée à l'œil nu en recherchant la présence de particules ou une décoloration 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.		
A	<b>PRÉPARATION</b> Préparer les flacons, le dispositif Mix2Vial® et le nécessaire de perfusion. <b>S'assurer que les flacons d'IDELVION et de diluant sont à la température ambiante.</b> Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel d'administration.	
B	<b>RECONSTITUTION</b> : Suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer IDELVION.	
1	<b>Nettoyer les bouchons</b> 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.	
2	<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.	
3	<b>Préparer le flacon de diluant</b> 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.	

4	<p><b>Retirer l’emballage du dispositif Mix2Vial®</b>          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>	
5	<p><b>Transférer le diluant dans le flacon d’IDELVION</b>          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>          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>	
7	<p><b>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide</b>          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>	
8	<p><b>Remplir la seringue</b>          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>	

9	<p><b>Préparer le nécessaire de perfusion équipé d'un microtube :</b>  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>	
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® neuf distinct pour chaque flacon d'IDELVION.</p>	
C	<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> <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>	

## 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.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE<sup>1,2</sup>

### **Mode d'action**

IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP), est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur IX de coagulation (FIX) recombinant et d'une albumine recombinante, qui remplace avec efficacité le FIX manquant qui est nécessaire à l'hémostase et permet d'allonger l'intervalle posologique. La fusion du FIX à une albumine recombinante, dont la demi-vie intrinsèque est longue, permet de prolonger la demi-vie d'IDELVION et d'augmenter l'exposition générale au produit. 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. L'albumine est une protéine de transport naturelle et inerte dans le plasma, dotée d'une longue demi-vie d'environ 20 jours n'intervenant ni dans la défense immunitaire ni dans la réponse immunitaire. La fusion génétique du FIX de coagulation recombinant et de l'albumine prolonge la demi-vie du FIX (veuillez consulter la sous-rubrique *Pharmacocinétique*).

### **Pharmacodynamique**

L'hémophilie B est un trouble congénital de la coagulation sanguine lié au sexe, caractérisé par un déficit en FIX à l'origine de saignements abondants dans les articulations, les muscles ou les organes internes qui surviennent 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'activité FIX étant inexistante ou grandement réduite dans l'hémophilie B, un traitement de substitution peut être nécessaire.

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.

## **Pharmacocinétique**

### **Adultes ( $\geq 18$ 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 5 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 5 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne arithmétique, % de CV) obtenues après l'injection d'une dose unique d'IDELVION de 25 UI/kg, 50 UI/kg, 75 UI/kg ou 100 UI/kg**

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>25 UI/kg (N = 7)</b>	<b>50 UI/kg (N = 47)</b>	<b>75 UI/kg (N = 8)</b>	<b>100 UI/kg (N = 16)</b>
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 courte durée d'action. 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.

### **Patients préalablement traités (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 6. 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 6 : 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**

Paramètre pharmacocinétique	1 à < 12 ans (N = 27)	12 à < 18 ans (N = 5)
RP <sup>a</sup> (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

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

- 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.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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 préparations 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, indiqué dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : 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

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 8 la concentration des excipients suivant le format du produit.

**Tableau 8 : Excipients contenus dans chaque composition nominale d'IDELVION après reconstitution dans de l'Eau pour préparations injectables**

Excipient	Composition nominale après reconstitution avec de l'Eau pour préparations injectables				
	Flacon de 250 UI	Flacon de 500 UI	Flacon de 1000 UI	Flacon de 2000 UI	Flacon de 3500 UI
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
Saccharose	7 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

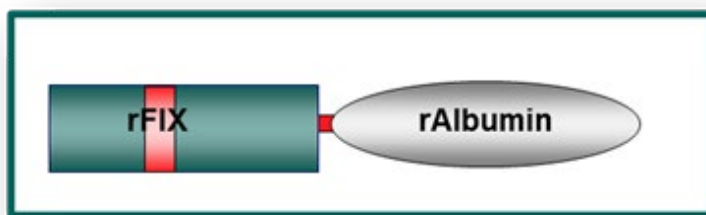
#### Substance pharmaceutique

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

Dénomination chimique : Albutrèpénonacog alfa

Formule et masse moléculaires : 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 développée : 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.

## **Caractéristiques du produit**

IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP), est une protéine purifiée d'action prolongée obtenue par recombinaison d'ADN, plus précisément issue de la fusion génétique d'une albumine recombinante et d'un facteur IX de coagulation recombinant (rFIX). La fusion génétique 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 Thr<sup>148</sup> 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 rIX-FP demeure intact dans le sang jusqu'au déclenchement de la cascade de la coagulation. Le mécanisme d'activation normal provoque simultanément, lors du clivage de l'unité d'albumine, la relâche de l'albumine et l'activation de FIX pour faciliter la cascade de coagulation. 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.

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 des virus**

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

## ÉTUDES CLINIQUES<sup>1,2</sup>

### Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Étude pivot :

L'efficacité, le comportement pharmacocinétique et l'innocuité d'IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP), ont été évalués dans le cadre d'un essai prospectif multicentrique ouvert. Lors de cette étude, le traitement épisodique (sur demande) a été comparé à la prophylaxie hebdomadaire systématique; la prophylaxie hebdomadaire systématique à la prophylaxie systématique tous les 10 jours ou tous les 14 jours; déterminé l'efficacité hémostatique dans le traitement des hémorragies; et déterminé l'efficacité hémostatique dans la prise en charge périopératoire de sujets opérés. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez tous les sujets de l'essai pivot sur IDELVION, sauf ceux qui avaient subi 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 35-50 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 50-75 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.

Étude de prolongation :

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.

### **Prophylaxie systématique**

Étude pivot :

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 9 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 9 : 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 10 montre la FAHs chez les sujets soumis à une prophylaxie hebdomadaire et à une prophylaxie tous les 14 jours.

**Tableau 10 : 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

Étude de prolongation :

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 11) et de la FAH.

**Tableau 1 : 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**

<i>N = 11*</i>	<i>Fréquence annualisée des hémorragies spontanées</i>		
	<i>Schéma sur 7 jours</i>	<i>Schéma sur 21 jours</i>	<i>Différence moyenne (IC à 95 %) entre le schéma sur 7 jours et le schéma prolongé</i>
<i>Moyenne (é.-t.)</i>	0,14 (0,477)	0,60 (1,408)	-0,45 (-1,464; 0,555)
<i>Médiane (min; max)</i>	0,00 (0,0; 1,6)	0,00 (0,0; 4,7)	-
<i>IIQ</i>	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.

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

Étude pivot :

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).

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.

Étude de prolongation :

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. 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 12) et de la FAH.



**Tableau 2 : Fréquence annualisée des hémorragies spontanées associée au schéma sur 14 jours (PPT de < 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 (-2,634; 0,312)
Médiane (min; max)	0,00 (0,0; 2,4)	1,12 (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.

### Traitement des épisodes hémorragiques

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**

Nombre d'épisodes hémorragiques ayant nécessité un traitement (n = 358)	
<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 injection(s), 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)

\* Excellente : 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.

## **Prise en charge périopératoire**

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.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Veillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

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.

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.

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.

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

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.

## RÉFÉRENCES

1. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 20 sept. 2012;120(12):2405-11.
2. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman M-T, Voigt C, Blackman N, Jacobs I. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016 Jan 11; DOI 10.1182/blood-2015-09-669234.

# VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **IDELVION™**

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

Veillez lire attentivement ce qui suit avant le début de votre traitement par **IDELVION**. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'**IDELVION**. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie et du traitement, et demandez-lui s'il possède de l'information nouvelle sur **IDELVION**.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **À quoi sert IDELVION?**

IDELVION, facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine, est un médicament qui remplace le facteur de coagulation (facteur IX) qui fait défaut chez les personnes atteintes d'hémophilie B (également appelée *déficit congénital en facteur IX* ou *maladie de Christmas*). L'hémophilie B est une maladie héréditaire qui fait en sorte que le sang ne coagule pas normalement.

IDELVION peut réduire le nombre d'épisodes hémorragiques s'il est utilisé régulièrement (prophylaxie) et diminuer le risque de lésions articulaires associé aux hémorragies. IDELVION sert à prévenir et à contrôler les hémorragies chez tous les patients atteints d'hémophilie B. Il se peut que votre professionnel de la santé vous prescrive IDELVION si vous subissez une intervention chirurgicale.

#### **Comment IDELVION agit-il?**

IDELVION est un facteur IX (de coagulation) injectable fabriqué au moyen de la technologie de recombinaison génétique. Le facteur IX intervient dans la coagulation du sang. Si le sang contient trop peu de ce facteur ou n'en contient pas du tout, il ne coagulera pas aussi rapidement qu'il le devrait, d'où une tendance plus marquée aux hémorragies. IDELVION remplace le facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B et permet que leur sang puisse coaguler.

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

Ingrédients médicinaux : facteur IX de coagulation (recombinant) et albumine (recombinante) (protéine de fusion)

Ingrédients non médicinaux : citrate trisodique, mannitol, polysorbate 80, saccharose.

## **IDELVION est offert sous les formes posologiques suivantes :**

IDELVION se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène et sans agent de conservation, à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables aux fins d'administration intraveineuse. Il est offert en flacon à usage unique en 5 teneurs – 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3500 UI – et doit, avant son administration, être reconstitué dans le volume d'Eau pour préparations injectables (diluant) fourni, indiqué dans le tableau que voici :

Format du produit 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

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.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **N'utilisez pas IDELVION si :**

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

**Pour éviter les effets secondaires et faire bon usage du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser IDELVION. Parlez-lui de votre condition médicale ou de vos problèmes de santé, notamment si :**

- 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 une réaction allergique.

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).

Il se peut que des inhibiteurs du facteur IX se forment dans votre organisme. Ces inhibiteurs se forment dans votre système immunitaire comme système de défense. Si de tels inhibiteurs se développent, ils pourraient 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.

## **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

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

## **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

### **Comment prendre IDELVION :**

IDELVION est administré directement dans le sang. IDELVION doit être administré conformément aux instructions de votre professionnel de la santé. Celui-ci doit vous apprendre à faire des injections intraveineuses. De nombreux patients atteints d'hémophilie B apprennent à s'injecter IDELVION eux-mêmes ou avec l'aide d'un membre de leur famille.

### **Pour administration intraveineuse après reconstitution seulement**

#### **Administration à domicile d'IDELVION**

N'essayez pas de vous auto-administrer le médicament à moins d'avoir été formé par un professionnel de la santé.

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.

#### **Administration**

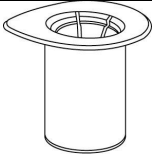
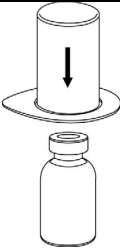
- Ne mélangez pas IDELVION avec d'autres médicaments. Administrez IDELVION par voie intraveineuse.
- Travaillez toujours sur une surface plane et propre, et lavez-vous les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Administrez IDELVION suivant une méthode aseptique.
- Administrez IDELVION à la température ambiante.
- Pour l'injection d'IDELVION, l'utilisation des trousseaux d'administration fournis 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 injection.

- Le sang ne doit pas pénétrer dans la seringue en raison du risque de formation d'un caillot de fibrine; c'est une précaution à prendre avec tout produit coagulant.
- Consignez le nom et le numéro de lot du produit après l'administration d'IDELVION pour ainsi maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.




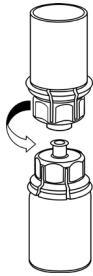

### **Reconstitution**

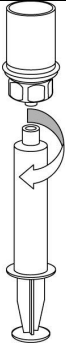
- Reconstituez IDELVION suivant une méthode aseptique au moyen du diluant fourni dans la trousse.
- N'utilisez pas IDELVION après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Examinez la solution reconstituée à l'œil nu en recherchant la présence de particules ou une décoloration avant de l'administrer. La solution doit être un liquide clair de couleur jaune à incolore et exempt de particules visibles. N'utilisez pas la solution si elle est décolorée ou contient des particules.
- IDELVION est destiné à un usage unique seulement. Ne contient pas d'agent de conservation. Jetez tout produit partiellement utilisé.
- Si l'emballage est ouvert ou abîmé, n'utilisez pas le produit et communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Suivez les étapes ci-dessous et utilisez une technique aseptique lors de l'administration d'IDELVION.		
A	<b>PRÉPARATION</b> Préparer les flacons, le dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> et le nécessaire de perfusion. <b>S'assurer que les flacons d'IDELVION et de diluant sont à la température ambiante.</b> Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel d'administration.	
B	<b>RECONSTITUTION :</b> Suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer IDELVION.	
1	<b>Nettoyer les bouchons</b> 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.	
2	<b>Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial<sup>®</sup></b> en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder le dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> dans son emballage transparent.	
3	<b>Préparer le flacon de diluant</b> Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre l'emballage de Mix2Vial <sup>®</sup> et fixer fermement l'extrémité bleue du dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> dans le centre du bouchon du flacon de diluant.	



4	<p><b>Retirer l’emballage du dispositif Mix2Vial®</b>          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>	
5	<p><b>Transférer le diluant dans le flacon d’IDELVION</b>          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>          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>	
7	<p><b>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide</b>          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>	
8	<p><b>Remplir la seringue</b>          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 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>          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>	
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® neuf distinct pour chaque flacon d'IDELVION.</p>	
C	<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> <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.

### **Surdose :**

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

Si vous pensez vous être injecté une trop grande quantité d'IDELVION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez 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.
- Conservez le flacon d'IDELVION dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

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

## EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

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

- Les effets secondaires fréquents d'IDELVION sont les céphalées 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.

D'autres effets secondaires peuvent se produire lorsque vous recevez IDELVION. Si vous avez un effet autre que les effets mentionnés ci-dessus, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez consulter également la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé:		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Les effets secondaires suivants pourraient être causés par une réaction allergique : <ul style="list-style-type: none"><li>- Difficulté à respirer</li><li>- Oppression thoracique</li><li>- Enflure du visage, éruption cutanée ou urticaire</li></ul>			√ √ √

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

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au:  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
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 MedEffet™ Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

*Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

*\* Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :*  
[adversereporting@cslbehring.com](mailto:adversereporting@cslbehring.com)

*Ou de communiquer avec CSL Behring Canada, Inc. par téléavertisseur :  
Numéro de téléavertisseur : 1-613-783-1892*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

### Pour en savoir plus sur IDELVION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé sur le [site Web de Santé Canada](http://www.santecanada.gc.ca), le site du fabricant (CSL Behring Canada, Inc.) à l'adresse <http://www.cslbehring.ca>, ou encore, en composant le 1-613-783-1892.

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

Date d'approbation : Le 22 septembre 2020