

Notice : Information de l'utilisateur

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADVATE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADVATE
3. Comment utiliser ADVATE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADVATE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADVATE et dans quel cas est-il utilisé ?

ADVATE contient la substance active octocog alfa, facteur VIII de coagulation humaine, produit par la technique de l'ADN recombinant. Le facteur VIII est nécessaire au sang pour former un caillot sanguin et arrêter le saignement. Chez les patients atteints d'hémophilie A (manque congénital de facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne fonctionne pas correctement.

ADVATE est utilisé pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients de tous les groupes d'âge atteints d'hémophilie A (trouble héréditaire de la coagulation dû à un manque de facteur VIII).

ADVATE est produit sans addition de protéine d'origine humaine ou animale tout au long de son processus de fabrication.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADVATE ?

N'utilisez jamais ADVATE

- si vous êtes allergique à l'octocog alfa, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ADVATE. Vous devez informer votre médecin, si vous avez été précédemment traités avec un facteur VIII et plus particulièrement si vous avez développé des inhibiteurs, dans la mesure où il existe un risque plus grand qu'ils apparaissent encore. Les inhibiteurs sont des anticorps neutralisants contre le facteur VIII qui peuvent diminuer l'efficacité d'ADVATE à prévenir et contrôler les saignements. Le développement d'inhibiteurs est une

complication connue du traitement de l'hémophilie A. Si votre saignement n'est pas contrôlé avec ADVATE, informer en immédiatement votre médecin.

Il existe un très faible risque que vous développiez une réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à ADVATE. Vous devez être informé des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels qu'éruptions cutanées, urticaire, érythème, éruption prurigineuse généralisée, gonflement des lèvres et de la langue, difficulté respiratoire, respiration sifflante, oppression thoracique, sensation générale de malaise et étourdissement. Ces symptômes peuvent constituer les signes précoces d'un choc anaphylactique, dont la manifestation peut aussi inclure un état vertigineux, une perte de connaissance et une difficulté respiratoire extrême.

Si l'un de ces symptômes apparaît, l'injection doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin. En cas de symptômes sévères, détresse respiratoire et (presque) évanouissement, un traitement d'urgence devra être instauré.

Patients développant des inhibiteurs du facteur VIII

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ADVATE, informer en immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

La liste des avertissements et des précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants (de 0 à 18 ans).

Autres médicaments et ADVATE

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ADVATE n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

ADVATE contient du sodium

Ce médicament contient 0,45 mmol de sodium (10mg) par flacon. A prendre en compte par les patients suivants un régime contrôlé en sodium.

Administration incorrecte d'ADVATE

Une administration incorrecte (injection dans une artère ou hors de la veine) doit être évitée car des réactions transitoires légères, telles que des bleus et une rougeur, peuvent apparaître au niveau du site d'injection.

3. Comment utiliser ADVATE ?

Le traitement avec ADVATE sera initié sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'hémophilie A.

Votre médecin calculera la dose d'ADVATE qui vous convient (en unités internationales ou UI) en fonction de votre état clinique et de votre poids, selon qu'il s'agit de la prévention ou du traitement des saignements. La fréquence des administrations dépendra de l'efficacité d'ADVATE sur vous. Habituellement, le traitement substitutif par ADVATE est un traitement à vie.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Prévention des saignements

La dose habituelle d'octocog alfa se situe entre 20 et 40 UI par kilogramme de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours.

Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Traitement des saignements

La dose d'octocog alfa est calculée en fonction de votre poids et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux de facteur VIII à atteindre dépendra de la sévérité et de la localisation des saignements.

Dose(UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de Facteur VIII (% de la normale) x 0,5

Si vous avez l'impression que l'effet d'ADVATE est insuffisant, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Votre médecin pratiquera les examens biologiques appropriés afin de vérifier que vous présentez le taux plasmatique souhaité de facteur VIII. Ceci est particulièrement important en cas de chirurgie majeure.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (de 0 à 18 ans)

Pour le traitement des saignements, la posologie chez les patients pédiatriques ne diffère pas de celle des patients adultes. Pour la prévention des saignements chez les patients de moins de 6 ans, les doses recommandées sont de 20 à 50 UI par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine. L'administration d'ADVATE chez les enfants (par voie intraveineuse) ne diffère pas de l'administration chez les adultes. Un dispositif d'accès veineux central (DAVC) peut s'avérer nécessaire afin de permettre des perfusions fréquentes de facteur VIII. Cette présentation est disponible avec 5 ml de solvant et 2 ml de solvant. Toutefois, pour la présentation à 2 ml, aucune documentation n'est disponible pour les enfants de moins de 2 ans.

En raison de la baisse de volume d'injection d'ADVATE reconstitué dans 2 ml, le temps de réaction en cas de réaction d'hypersensibilité pendant l'injection est d'autant plus court. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'injection d'ADVATE reconstitué dans 2 ml, en particulier chez l'enfant.

Comment administrer ADVATE ?

ADVATE est injecté dans une veine (par voie intraveineuse) soit par votre médecin ou votre infirmière. Vous ou une autre personne peut aussi vous administrer ADVATE par voie intraveineuse mais seulement après avoir suivi une formation appropriée. Les instructions détaillées pour une auto-administration sont données à la fin de cette notice.

Si vous avez utilisé plus d'ADVATE que vous n'auriez dû :

Il est recommandé d'utiliser ADVATE exactement comme votre médecin vous l'a dit. Vous devez vérifier avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr. Si vous avez reçu plus d'ADVATE que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre ADVATE :

Ne vous injecter pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Procédez à l'injection suivante prévue puis continuez comme indiqué par votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre ADVATE :

Ne pas interrompre le traitement d'ADVATE sans consulter votre médecin.

Si vous avez des questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à votre médecin

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de survenue de réactions allergiques (anaphylactiques) soudaines et graves, arrêtez immédiatement l'injection.

Consultez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de signes précoces des réactions allergiques telles que :

- éruption cutanée, urticaire, érythème, éruption prurigineuse généralisée,
- gonflement des lèvres et de la langue,
- difficulté respiratoire, respiration sifflante, oppression thoracique,
- sensation générale de malaise,
- étourdissement, perte de connaissance

Des symptômes sévères tels qu'une difficulté respiratoire extrême, un évanouissement (ou presque) nécessitent immédiatement un traitement d'urgence.

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (peut toucher moins d'1 personne sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10) inhibiteurs du facteur VIII (chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII).

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) maux de tête et fièvre.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) inhibiteurs du facteur VIII (chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII (pendant plus de 150 jours)), vertiges, grippe, évanouissements, battements cardiaques anormaux, bosses rouges qui grattent sur la peau, inconfort thoracique, bleus au site d'injection, réaction au site d'injection, démangeaisons, transpiration augmentée, goût inhabituel dans la bouche, bouffées de chaleur, migraines, troubles de la mémoire, frissons, diarrhées, nausées, vomissements, essoufflement, mal de gorge, infection des vaisseaux lymphatiques, blanchissement de la peau, inflammation oculaire, rashes, transpiration excessive, gonflement des pieds et des jambes, diminution de l'hématocrite, augmentation d'un certain type de globules blancs (monocytes) et douleur dans la partie supérieure de l'abdomen ou la partie inférieure de la poitrine.

Liés à une intervention chirurgicale :

infection liée au cathéter, baisse du taux de globules rouges, gonflement des membres et des articulations, saignement prolongé après retrait du drain, diminution du taux de facteur VIII et hématome postopératoire.

Liés aux dispositifs d'accès veineux central (DAVC)

infection liée au cathéter, infection systémique et caillot sanguin local au site du cathéter.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

réactions mettant potentiellement en jeu le pronostic vital (anaphylaxie) et autres réactions allergiques (hypersensibilité), troubles généraux (fatigue, manque d'énergie).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

Outre le développement d'inhibiteurs chez des patients pédiatriques non préalablement traités (PUPs), et les complications liées au cathéter, aucune différence d'effets indésirables liée à l'âge n'a été constatée au cours des études cliniques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ADVATE ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur l'étiquette après la mention EXP. La date de péremption se rapporte au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler.

Pendant la durée de conservation, la plaquette contenant le produit peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Dans ce cas, ce médicament expire à la fin de la période de 6 mois ou à la date d'expiration imprimée sur la plaquette si celle-ci précède la fin de cette période de 6 mois. Noter la date de fin des 6 mois de conservation à température ambiante sur l'emballage. Une fois le produit conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur.

Conserver la plaquette contenant le produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ce produit est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Utiliser le produit immédiatement lorsque la poudre est complètement dissoute.

Ne pas réfrigérer la solution après préparation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADVATE

- La substance active est l'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain produit par la technique de l'ADN recombinant.). Chaque flacon de poudre contient nominale 250, 500, 1000 ou 1500 UI d'octocog alfa
- Les autres composants sont : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80 et glutathion (réduit).

Flacon de solvant : 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée

Qu'est ce qu'ADVATE et contenu de l'emballage extérieur

ADVATE est une poudre friable de couleur blanche à légèrement grise. Après reconstitution, la solution est claire, limpide et exempte de particules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Tél: +44(0)1256 894 959
e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricants :

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le 24 novembre 2017.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions pour la préparation et l'administration

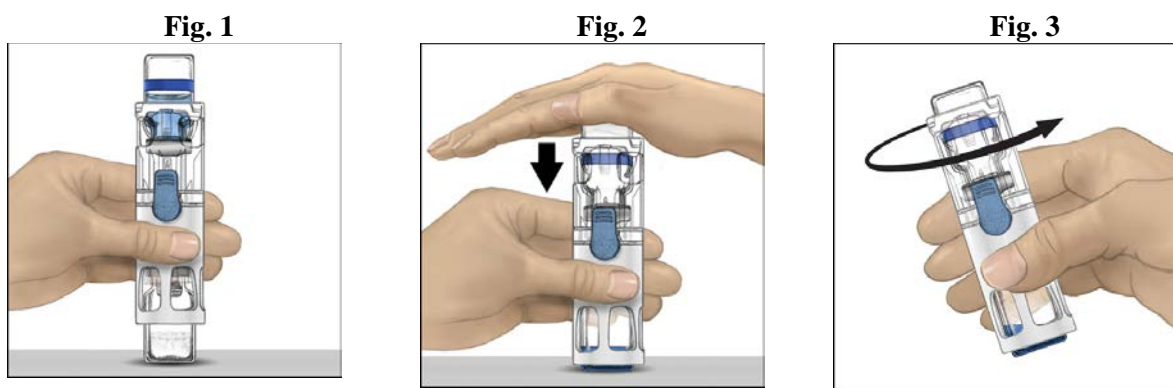
ADVATE ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'ADVATE, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés.

Instructions pour la reconstitution

- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et le carton.
 - Ne pas utiliser si le couvercle n'est pas complètement scellé sur la plaquette.
 - Ne pas réfrigérer la solution après préparation.
1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer la plaquette scellée (contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système pour reconstitution) du réfrigérateur et la laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.
 3. Ouvrir l'emballage ADVATE en décollant le couvercle. Retirer le système BAXJECT III de la plaquette.
 4. Placer ADVATE sur une surface plane avec le flacon de solvant en haut (Fig. 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Ne retirer le capuchon bleu que lorsque vous serez invité à le faire, ultérieurement.
 5. Tout en tenant ADVATE d'une main dans le système BAXJECT III, appuyer fermement sur le flacon de solvant de l'autre jusqu'à ce que le système soit entièrement replié et que le solvant s'écoule dans le flacon ADVATE (Fig. 2). N'incliner le système qu'une fois que le transfert est terminé.
 6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Bien vérifier que la poudre ADVATE est complètement dissoute, sinon la totalité

de la solution reconstituée ne passera pas au travers du filtre. Le produit se dissout rapidement (en général en moins de 1 minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.



Instructions pour l'injection

Des techniques aseptiques sont nécessaires pendant l'administration.

Pour l'administration, il est recommandé d'utiliser une seringue Luer Lock.

Remarque importante

- Ne pas tenter d'injecter à moins d'avoir reçu une formation particulière de votre médecin ou infirmière.
 - Inspecter la solution reconstituée avant utilisation pour vérifier l'absence de particules et une coloration éventuelle (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.)
Ne pas utiliser ADVATE si la solution n'est pas limpide ou la poudre n'est pas complètement dissoute.
1. Retirer l'opercule bleu du système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au système BAXJECT III.
 2. Retourner le système (le flacon contenant la solution reconstituée doit être désormais en position haute). Remplir la seringue avec la solution reconstituée en tirant lentement le piston en arrière.
 3. Retirer la seringue.
 4. Fixer l'aiguille à ailette à la seringue et injecter la solution reconstituée par voie intraveineuse. La solution devra être administrée lentement à une vitesse d'administration qui devra tenir compte du confort du patient en dépassant pas 10 ml/minute. (voir la rubrique 4 "Quels sont les effets indésirables éventuels").
 5. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.
-

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé uniquement :

Traitement à la demande

Dans les différentes situations hémorragiques suivantes, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous de l'activité indiquée (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période concernée.

Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies lors d'épisodes hémorragiques ou de chirurgie.

La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Dans certaines circonstances (ex : présence d'inhibiteur à faible titre), des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires.

Degré de l'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Niveau de Facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence des doses (heures) / durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal.	20 – 40	Renouveler les injections toutes les 12 à 24 heures (toutes les 8 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome.	30 – 60	Renouveler les injections toutes les 12 à 24 heures (toutes les 8 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.	60 - 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures (toutes les 6 à 12 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
<i>Mineure</i> Dont extraction dentaire.	30 – 60	Toutes les 24 heures (toutes les 12 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans), au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Renouveler les injections toutes les 8 à 24 heures (toutes les 6 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du Facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

Notice : Information de l'utilisateur

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
ADVATE 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADVATE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADVATE
3. Comment utiliser ADVATE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADVATE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADVATE et dans quel cas est-il utilisé ?

ADVATE contient la substance active octocog alfa, facteur VIII de coagulation humaine, produit par la technique de l'ADN recombinant. Le facteur VIII est nécessaire au sang pour former un caillot sanguin et arrêter le saignement. Chez les patients atteints d'hémophilie A (manque congénital de facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne fonctionne pas correctement.

ADVATE est utilisé pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients de tous les groupes d'âge atteints d'hémophilie A (trouble héréditaire de la coagulation dû à un manque de facteur VIII).

ADVATE est produit sans addition de protéine d'origine humaine ou animale tout au long de son processus de fabrication.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADVATE ?

N'utilisez jamais ADVATE

- si vous êtes allergique à l'octocog alfa, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ADVATE. Vous devez informer votre médecin, si vous avez été précédemment traités avec un facteur VIII et plus particulièrement si vous avez développé des inhibiteurs, dans la mesure où il existe un risque plus grand qu'ils apparaissent encore.

Les inhibiteurs sont des anticorps neutralisants contre le facteur VIII qui peuvent diminuer l'efficacité d'ADVATE à prévenir et contrôler les saignements. Le développement d'inhibiteurs est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Si votre saignement n'est pas contrôlé avec ADVATE, informer en immédiatement votre médecin.

Il existe un très faible risque que vous développiez une réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à ADVATE. Vous devez être informé des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels qu'éruptions cutanées, urticaire, érythème, éruption prurigineuse généralisée, gonflement des lèvres et de la langue, difficulté respiratoire, respiration sifflante, oppression thoracique, sensation générale de malaise et étourdissement. Ces symptômes peuvent constituer les signes précoces d'un choc anaphylactique, dont la manifestation peut aussi inclure un état vertigineux, une perte de connaissance et une difficulté respiratoire extrême.

Si l'un de ces symptômes apparaît, l'injection doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin. En cas de symptômes sévères, détresse respiratoire et (presque) évanouissement, un traitement d'urgence devra être instauré.

Patients développant des inhibiteurs du facteur VIII

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ADVATE, informer en immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

La liste des avertissements et des précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants (de 0 à 18 ans).

Autres médicaments et ADVATE

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ADVATE n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

ADVATE contient du sodium

Ce médicament contient 0,45 mmol de sodium (10mg) par flacon. A prendre en compte par les patients suivants un régime contrôlé en sodium.

3. Comment utiliser ADVATE ?

Le traitement avec ADVATE sera initié sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'hémophilie A.

Votre médecin calculera la dose d'ADVATE qui vous convient (en unités internationales ou UI) en fonction de votre état clinique et de votre poids, selon qu'il s'agit de la prévention ou du traitement des saignements. La fréquence des administrations dépendra de l'efficacité d'ADVATE sur vous. Habituellement, le traitement substitutif par ADVATE est un traitement à vie.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Prévention des saignements

La dose habituelle d'octocog alfa se situe entre 20 et 40 UI par kilogramme de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours.

Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Traitement des saignements

La dose d'octocog alfa est calculée en fonction de votre poids et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux de facteur VIII à atteindre dépendra de la sévérité et de la localisation des saignements.

Dose(UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de Facteur VIII (% de la normale) x 0,5

Si vous avez l'impression que l'effet d'ADVATE est insuffisant, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Votre médecin pratiquera les examens biologiques appropriés afin de vérifier que vous présentez le taux plasmatique souhaité de facteur VIII. Ceci est particulièrement important en cas de chirurgie majeure.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (de 0 à 18 ans)

Pour le traitement des saignements, la posologie chez les patients pédiatriques ne diffère pas de celle des patients adultes. Pour la prévention des saignements chez les patients de moins de 6 ans, les doses recommandées sont de 20 à 50 UI par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine. L'administration d'ADVATE chez les enfants (par voie intraveineuse) ne diffère pas de l'administration chez les adultes. Un dispositif d'accès veineux central (DAVC) peut s'avérer nécessaire afin de permettre des perfusions fréquentes de facteur VIII.

Comment administrer ADVATE ?

ADVATE est injecté dans une veine (par voie intraveineuse) soit par votre médecin ou votre infirmière. Vous ou une autre personne peut aussi vous administrer ADVATE par voie intraveineuse mais seulement après avoir suivi une formation appropriée. Les instructions détaillées pour une auto-administration sont données à la fin de cette notice.

Si vous avez utilisé plus d'ADVATE que vous n'auriez dû :

Il est recommandé d'utiliser ADVATE exactement comme votre médecin vous l'a dit. Vous devez vérifier avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr. Si vous avez reçu plus d'ADVATE que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre ADVATE :

Ne vous injecter pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Procédez à l'injection suivante prévue puis continuez comme indiqué par votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre ADVATE :

Ne pas interrompre le traitement d'ADVATE sans consulter votre médecin.

Si vous avez des questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à votre médecin

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de survenue de réactions allergiques (anaphylactiques) soudaines et graves, arrêtez immédiatement l'injection.

Consultez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de signes précoces des réactions allergiques telles que :

- éruption cutanée, urticaire, érythème, éruption prurigineuse généralisée,
- gonflement des lèvres et de la langue,
- difficulté respiratoire, respiration sifflante, oppression thoracique,
- sensation générale de malaise,
- étourdissement, perte de connaissance

Des symptômes sévères tels qu'une difficulté respiratoire extrême, un évanouissement (ou presque) nécessitent immédiatement un traitement d'urgence.

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (peut toucher moins d'1 personne sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10) inhibiteurs du facteur VIII (chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII).

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) maux de tête et fièvre.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) inhibiteurs du facteur VIII (chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII (pendant plus de 150 jours)), vertiges, grippe, évanouissements, battements cardiaques anormaux, bosses rouges qui grattent sur la peau, inconfort thoracique, bleus au site d'injection, réaction au site d'injection, démangeaisons, transpiration augmentée, goût inhabituel dans la bouche, bouffées de chaleur, migraines, troubles de la mémoire, frissons, diarrhées, nausées, vomissements, essoufflement, mal de gorge, infection des vaisseaux lymphatiques, blanchissement de la peau, inflammation oculaire, rashes, transpiration excessive, gonflement des pieds et des jambes, diminution de l'hématocrite, augmentation d'un certain type de globules blancs (monocytes) et douleur dans la partie supérieure de l'abdomen ou la partie inférieure de la poitrine.

Liés à une intervention chirurgicale :

infection liée au cathéter, baisse du taux de globules rouges, gonflement des membres et des articulations, saignement prolongé après retrait du drain, diminution du taux de facteur VIII et hématome postopératoire.

Liés aux dispositifs d'accès veineux central (DAVC)

infection liée au cathéter, infection systémique et caillot sanguin local au site du cathéter.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) réactions mettant potentiellement en jeu le pronostic vital (anaphylaxie) et autres réactions allergiques (hypersensibilité), troubles généraux (fatigue, manque d'énergie).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

Outre le développement d'inhibiteurs chez des patients pédiatriques non préalablement traités (PUPs), et les complications liées au cathéter, aucune différence d'effets indésirables liée à l'âge n'a été constatée au cours des études cliniques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ADVATE ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur l'étiquette après la mention EXP. La date de péremption se rapporte au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler.

Pendant la durée de conservation, la plaquette contenant le produit peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Dans ce cas, ce médicament expire à la fin de la période de 6 mois ou à la date d'expiration imprimée sur la plaquette si celle-ci précède la fin de cette période de 6 mois. Noter la date de fin des 6 mois de conservation à température ambiante sur l'emballage. Une fois le produit conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur.

Conserver la plaquette contenant le produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ce produit est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Utiliser le produit immédiatement lorsque la poudre est complètement dissoute.

Ne pas réfrigérer la solution après préparation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADVATE

- La substance active est l'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain produit par la technique de l'ADN recombinant.). Chaque flacon de poudre contient nominaleme nt 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI d'octocog alfa
- Les autres composants sont : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80 et glutathion (réduit).

Flacon de solvant : 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée

Qu'est ce qu'ADVATE et contenu de l'emballage extérieur

ADVATE est une poudre friable de couleur blanche à légèrement grise. Après reconstitution, la solution est claire, limpide et exempte de particules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Tél: +44(0)1256 894 959
e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricants :

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le 24 novembre 2017.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

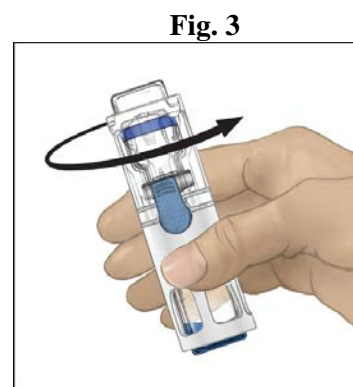
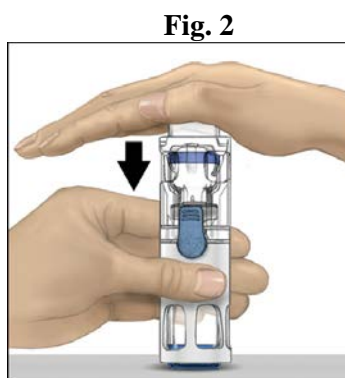
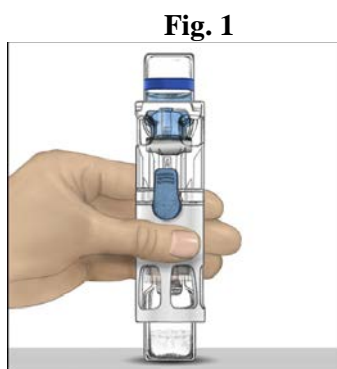
Instructions pour la préparation et l'administration

ADVATE ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'ADVATE, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés.

Instructions pour la reconstitution

- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et le carton.
 - Ne pas utiliser si le couvercle n'est pas complètement scellé sur la plaquette.
 - Ne pas réfrigérer la solution après préparation.
1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer la plaquette scellée (contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système pour reconstitution) du réfrigérateur et la laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.
 3. Ouvrir l'emballage ADVATE en décollant le couvercle. Retirer le système BAXJECT III de la plaquette.
 4. Placer ADVATE sur une surface plane avec le flacon de solvant en haut (Fig. 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Ne retirer le capuchon bleu que lorsque vous serez invité à le faire, ultérieurement.
 5. Tout en tenant ADVATE d'une main dans le système BAXJECT III, appuyer fermement sur le flacon de solvant de l'autre jusqu'à ce que le système soit entièrement replié et que le solvant s'écoule dans le flacon ADVATE (Fig. 2). N'incliner le système qu'une fois que le transfert est terminé.
 6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Bien vérifier que la poudre ADVATE est complètement dissoute, sinon la totalité de la solution reconstituée ne passera pas au travers du filtre. Le produit se dissout rapidement (en général en moins de 1 minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.



Instructions pour l'injection

Des techniques aseptiques sont nécessaires pendant l'administration.

Pour l'administration, il est recommandé d'utiliser une seringue Luer Lock.

Remarque importante

- Ne pas tenter d'injecter à moins d'avoir reçu une formation particulière de votre médecin ou infirmière.
 - Inspecter la solution reconstituée avant utilisation pour vérifier l'absence de particules et une coloration éventuelle (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.)
Ne pas utiliser ADVATE si la solution n'est pas limpide ou la poudre n'est pas complètement dissoute.
1. Retirer l'opercule bleu du système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au système BAXJECT III.
 2. Retourner le système (le flacon contenant la solution reconstituée doit être désormais en position haute). Remplir la seringue avec la solution reconstituée en tirant lentement le piston en arrière.
 3. Retirer la seringue.
 4. Fixer l'aiguille à ailette à la seringue et injecter la solution reconstituée par voie intraveineuse. La solution devra être administrée lentement à une vitesse d'administration qui devra tenir compte du confort du patient en dépassant pas 10 ml/minute. (voir la rubrique 4 "Quels sont les effets indésirables éventuels").
 5. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé uniquement :

Traitement à la demande

Dans les différentes situations hémorragiques suivantes, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous de l'activité indiquée (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période concernée.

Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies lors d'épisodes hémorragiques ou de chirurgie.

La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Dans certaines circonstances (ex : présence d'inhibiteur à faible titre), des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires.

Degré de l'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Niveau de Facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence des doses (heures) / durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal.	20 – 40	Renouveler les injections toutes les 12 à 24 heures (toutes les 8 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome.	30 – 60	Renouveler les injections toutes les 12 à 24 heures (toutes les 8 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.	60 - 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures (toutes les 6 à 12 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
<i>Mineure</i> Dont extraction dentaire.	30 – 60	Toutes les 24 heures (toutes les 12 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans), au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Renouveler les injections toutes les 8 à 24 heures (toutes les 6 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du Facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).