

MENTIONS LEGALES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250/500/1000/1500/2000/3000 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 125/250/500/750 UI (présentations fournies avec un flacon de solvant de 2 ml) et 400/600 UI (présentations fournies avec un flacon de solvant de 5 ml) par ml de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa après reconstitution.

Le titre (Unité Internationale) est déterminé par dosage chromogénique, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique d'ADVATE est d'environ 4000-10000 UI/mg de protéine. L'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain (rDNA)) est une protéine purifiée, qui a 2332 acides aminés. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO). Préparé sans addition de protéine (exogène) d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Excipients à effet notable : 0,45 mmol de sodium (10 mg) par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : friable de couleur blanche à légèrement grise.
Solvant : solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE est indiqué dans tous les groupes d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et avec une possibilité d'intervention immédiate en réanimation en cas d'anaphylaxie.

Posologie

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII est exprimé en Unités Internationales (UI), ramenées au standard de l'OMS pour les produits de facteur VIII. L'activité coagulante en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au Standard international du facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante:

$$\text{Nombre d'unités (UI) nécessaires} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (\%)} \times 0,5.$$

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité coagulante plasmatique indiqué (en % de la normale ou UI/dl) pendant la période mentionnée. Le tableau 1 ci-dessous peut servir de guide pour la détermination des posologies lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Tableau 1 : Guide pour la détermination de la posologie lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie		
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.

Tableau 1 : Guide pour la détermination de la posologie lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie		
Degré de l'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Niveau de Facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence des doses (heures) / durée du traitement (jours)
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).

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

Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer une détermination appropriée des taux de facteur VIII plasmatique afin d'évaluer la dose à administrer ainsi que la fréquence du renouvellement des injections. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un contrôle précis du traitement substitutif par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII est indispensable.

Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des taux de récupération *in vivo* et des demi-vies différents.

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long terme des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les posologies habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à des intervalles de 2 à 3 jours.

Population pédiatrique

La posologie pour le traitement à la demande des patients pédiatriques (entre 0 et 18 ans) ne diffère pas de celle des patients adultes. Chez les patients de moins de 6 ans, les doses recommandées pour un traitement prophylactique sont de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine.

Mode d'administration

ADVATE doit être administré par voie intraveineuse. En cas d'administration par un non professionnel de santé, une formation appropriée est nécessaire.

La vitesse d'administration sera déterminée en fonction du niveau de confort du patient et jusqu'à un maximum de 10 ml/min.

Après reconstitution, la solution est limpide, incolore, exempte de particules et a un pH compris entre 6,7 et 7,3.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment l'anaphylaxie, ont été rapportées avec ADVATE. Le produit contient des traces de protéines de souris et de hamster. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du produit et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, y compris de l'urticaire, de l'urticaire généralisé, de l'oppression thoracique, de la respiration sifflante, de l'hypotension et de l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement standard relatif à l'état de choc devra être instauré.

Pour les présentations avec flacon de solvant de 2 ml : en raison de la baisse de volume d'injection d'ADVATE reconstitué dans 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, le temps de réaction et d'interruption de l'injection en cas de réaction d'hypersensibilité est d'autant plus court. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'injection d'ADVATE reconstitué dans 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, en particulier chez l'enfant.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Administration incorrecte d'ADVATE pour les présentations avec flacon de solvant de 2 ml

L'administration incorrecte (par voie intra-artérielle ou hors de la veine) d'ADVATE reconstitué avec 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée peut entraîner des réactions transitoires légères au niveau du site d'injection, telles que des bleus et un érythème.

Complications liées au cathéter lors du traitement

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

Considérations liées à l'excipient

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

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'ADVATE à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique :

La liste des avertissements et des précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec ADVATE

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec le facteur VIII. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez la femme, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de facteur VIII lors de la grossesse ou de l'allaitement. En conséquence, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les études cliniques avec ADVATE comprenaient 418 sujets ayant connu au moins une exposition à ADVATE ; un total de 93 effets indésirables a été rapporté. Les effets indésirables qui ont été observés le plus fréquemment étaient le développement d'anticorps neutralisants du facteur VIII (inhibiteurs), des maux de tête et de la fièvre.

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angioedème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de souris et/ou de hamster peut être observée en rapport avec des réactions d'hypersensibilité.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ADVATE. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau de résumé des effets indésirables

Le tableau 2 suivant présente la fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés. Ce tableau est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA. (CSO et terme préconisé).

La fréquence a été définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés		
Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables^a
Infections et infestations	Grippe	Peu fréquent
	Laryngite	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT) ^d Très fréquent (PUP) ^d
	Lymphangite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité ^c	Fréquence indéterminée
Affection du système nerveux	Maux de tête	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent
	Troubles de la mémoire	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent
	Tremblements	Peu fréquent
	Migraine	Peu fréquent
	Dysgeusie	Peu fréquent
Affections oculaires	Inflammation oculaire	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hématomes	Peu fréquent
	Bouffées de chaleur	Peu fréquent
	Pâleur	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnées	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Peu fréquent
	Douleur abdominale haute	Peu fréquent
	Nausées	Peu fréquent
	Vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent
	Œdème périphérique	Peu fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
	Inconfort thoracique	Peu fréquent
	Frissons	Peu fréquent
	Etat anormal	Peu fréquent
	Hématome au site de ponction vasculaire	Peu fréquent
	Fatigue	Fréquence indéterminée
	Réaction au site d'injection	Fréquence indéterminée
	Malaise	Fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation du nombre de monocytes	Peu fréquent
	Diminution du facteur VIII de coagulation ^b	Peu fréquent
	Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
	Test biologique anormal	Peu fréquent

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés		
Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables^a
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Complication post-procédure	Peu fréquent
	Hémorragie post-procédure	Peu fréquent
	Réaction sur le site de l'intervention	Peu fréquent

- a) Calculé sur la base du total de patients ayant reçu ADVATE (418).
- b) La diminution inattendue de l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII est survenue chez un patient sous perfusion continue d'ADVATE après une chirurgie (jours post-opératoires 10-14). L'hémostase a été maintenue à tout moment pendant cette période. L'activité du facteur VIII et la clairance sont revenues à la normale à J15. Les recherches d'inhibiteur de facteur VIII réalisées à l'arrêt de la perfusion continue et à la fin de l'étude se sont révélées négatives.
- c) Effet indésirable expliqué dans la section ci-dessous.
- d) La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités, PUP = patients non traités précédemment (previously-untreated patients).

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables spécifiques aux résidus du processus de fabrication

Sur les 229 patients traités, pour lesquels le taux d'anticorps dirigés contre les protéines de cellules d'ovaire de hamster Chinois (CHO) a été évalué, ont été observés 3 cas d'augmentation statistiquement significative du titre, 4 cas de pics prolongés ou provisoires et un patient qui a présenté les deux à la fois mais sans aucun symptôme clinique. Sur les 229 patients traités, pour lesquels les anticorps dirigés contre les IgG d'origine murine ont été évalués, ont été observés 10 cas d'augmentation statistiquement significative des anticorps dirigés contre les antigènes murins, 2 cas de pics prolongés ou provisoires et un patient qui a présenté les deux à la fois. Chez quatre de ces patients, des cas isolés d'urticaire, de prurit, de rash et de numérations éosinophiles légèrement élevées ont été constatés au cours des expositions répétées au produit pendant l'étude.

Hypersensibilité

Les réactions de type allergique englobent l'anaphylaxie et se sont manifestées sous forme de vertiges, paresthésie, rash, bouffées congestives, gonflement facial, urticaire et prurit.

Population pédiatrique

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 dans les études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage suite à l'administration de facteur VIII de coagulation recombinant n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique ; facteur VIII de coagulation sanguin.
Code ATC : B02BD02.

Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. ADVATE contient du facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa), une glycoprotéine biologiquement équivalente à la glycoprotéine du facteur VIII présente dans le plasma humain.

L'octocog alfa est une glycoprotéine constituée de 2332 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 280 kD. Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, l'octocog alfa se lie dans la circulation sanguine au facteur von Willebrand endogène. Le facteur VIII activé agit comme Cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du Facteur X en Facteur X activé. Le Facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie de la coagulation sanguine, héréditaire liée au sexe, due à la diminution de l'activité du facteur VIII provoquant des accidents hémorragiques au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanés ou provoqués par des traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté grâce au traitement substitutif, ce qui permet de corriger temporairement le déficit en facteur VIII et les tendances hémorragiques.

Des données ont été collectées chez des patients avec des inhibiteurs traités par induction de tolérance immune (ITI). Dans le cadre d'une sous-étude de l'étude PUP (étude 060103), des traitements par ITI ont été documentés chez 11 PUPs. Une analyse rétrospective a été menée chez 30 patients pédiatriques sous ITI (dans l'étude 060703). Un registre prospectif non interventionnel (PASS-INT-004) a documenté l'ITI chez 44 patients pédiatriques et adultes dont 36 ont terminé un traitement par ITI. Les données démontrent qu'une tolérance immune peut être obtenue.

Lors de l'étude 060201, deux schémas de traitement prophylactique à long terme ont été comparés chez 53 PPT : un schéma posologique personnalisé adapté aux propriétés pharmacocinétiques (entre 20 et 80 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à intervalles de 72 ± 6 heures, n=23) et un schéma posologique prophylactique standard (20 à 40 UI/kg toutes les 48 ± 6 heures, n=30). Le schéma posologique adapté aux propriétés pharmacocinétiques (selon une formule spécifique) était ciblé de manière à maintenir des taux minimum de facteur VIII $\geq 1\%$ pendant l'intervalle de 72 heures entre deux doses. Les résultats de cette étude démontrent que les deux schémas posologiques prophylactiques sont comparables en termes de réduction du taux d'hémorragie.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADVATE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) dans l'« Induction de Tolérance Immune (ITI) chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) et ayant développé des inhibiteurs du facteur VIII » et dans le « traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) » (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Toutes les études pharmacocinétiques avec ADVATE ont été réalisées chez des hémophiles A sévères à modérément sévères (taux basal de facteur VIII $\leq 2\%$) préalablement traités. L'analyse des échantillons de plasma a été effectuée par un laboratoire central à l'aide du test chronométrique en un temps.

Au total, 195 patients atteints d'hémophilie A sévère (taux basal de facteur VIII $< 1\%$) ont fourni des paramètres pharmacocinétiques inclus dans la série d'analyses pharmacocinétiques per protocole. Des

catégories de ces analyses pour les nourrissons (1 mois à <2 ans), les enfants (2 à <5 ans), les enfants plus âgés (5 à <12 ans), les adolescents (12 à <18 ans) et les adultes (18 ans et plus) ont été utilisées pour résumer les paramètres pharmacocinétiques, l'âge utilisé comme critère étant l'âge du patient au moment de la perfusion.

Tableau 3 Résumé des paramètres pharmacocinétiques concernant ADVATE par tranche d'âge chez des patients atteints d'hémophilie A sévère (taux basal de facteur VIII < 1 %)					
Paramètre (moyenne ± écart-type)	Nourrissons (n=5)	Enfants (n=30)	Enfants plus âgés (n=18)	Adolescents (n=33)	Adultes (n=109)
AUC totale (UI*·h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Demi-vie (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Calculée à l'aide de la formule (Cmax - taux basal de facteur VIII) divisée par la dose en UI/kg, où Cmax représente le taux maximal de facteur VIII après la perfusion.

L'innocuité et l'efficacité hémostatique d'ADVATE dans la population pédiatrique sont similaires aux valeurs enregistrées chez les patients adultes.

La récupération corrigée et la demi-vie terminale sont environ 20 % inférieures chez les jeunes enfants (moins de 6 ans) à celles des adultes, ce qui serait en partie dû au volume de plasma par kg de poids corporel plus élevé chez les patients plus jeunes.

Il n'existe actuellement aucune donnée de pharmacocinétique disponible avec ADVATE sur des patients non précédemment traités.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie aiguë, toxicité en administration répétée, toxicité locale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour les présentations avec flacon de solvant de 2 ml : une étude de tolérance locale chez le lapin a démontré qu'ADVATE reconstitué avec 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée était bien toléré après administration intraveineuse. Une légère rougeur transitoire au site d'administration a été observée après administration intra-artérielle et après administration à proximité de la veine. Néanmoins, aucun changement histopathologique indésirable lié n'a pu être observé, ce qui corrobore la nature transitoire de ce résultat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol, Chlorure de sodium, Histidine, Tréhalose, Chlorure de calcium, Trométamol, Polysorbate 80, Glutathion (réduit).

Solvant

Eau pour préparations injectables stérilisée.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

6.3 Durée de conservation

Deux ans.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. La date de fin de la période de 6 mois de conservation à température ambiante doit être indiquée sur l'emballage. Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver la plaquette scellée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation de la solution après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le flacon de poudre et le flacon contenant 2 ml ou 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyl. Chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 2 ml ou 5 ml de solvant sont préassemblés avec le système pour reconstitution).

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et la manipulation

ADVATE doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution du produit.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou d'une coloration anormale.

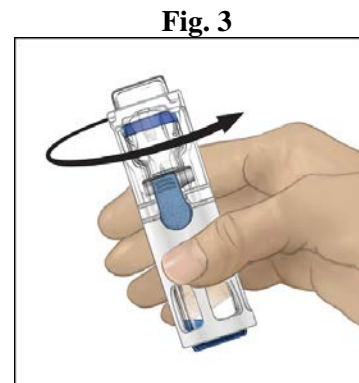
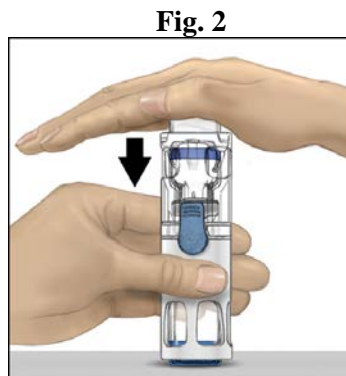
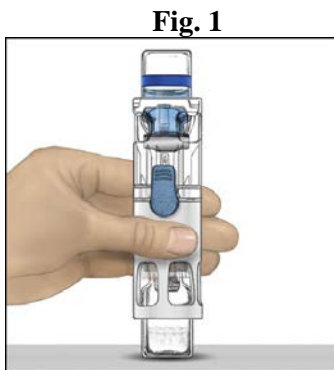
Après reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant des dépôts.

- L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée pour l'administration.
- Après reconstitution, la préparation doit être utilisée dans les 3 heures.
- Ne pas réfrigérer la préparation après reconstitution.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Reconstitution avec le système BAXJECT III

- Ne pas utiliser si le couvercle n'est pas complètement scellé sur la plaquette
- 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.



Administration

Utiliser une technique aseptique.

Avant administration, la recherche de particules en suspension doit être réalisée sur tous les médicaments injectables quand la solution et le récipient le permettent. N'utiliser la solution que si elle est limpide et incolore.

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 ailettes à la seringue. Injecter par voie intraveineuse. La solution devra être administrée lentement, à une vitesse tenant compte du confort du patient, et n'excédant pas 10 ml/minute. Le pouls doit être pris avant et pendant l'administration d'ADVATE. Si une augmentation importante du pouls apparaît, la diminution de la vitesse d'administration ou l'arrêt temporaire de l'injection permet généralement la disparition rapide des symptômes. (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne, AUTRICHE

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Présentations avec Baxject III

Présentations avec un flacon de 2 ml de solvant :

ADVATE 250 UI EU/1/03/271/017 – CIP : 34009 587 202 9 1
ADVATE 500 UI EU/1/03/271/018 – CIP : 34009 587 204 1 3
ADVATE 1000 UI EU/1/03/271/019 – CIP : 34009 587 206 4 2
ADVATE 1500 UI EU/1/03/271/020 – CIP : 34009 587 208 7 1

Présentations avec un flacon de 5 ml de solvant :

ADVATE 2000 UI EU/1/03/271/015 – CIP : 34009 587 209 3 2
ADVATE 3000 UI EU/1/03/271/016 – CIP : 34009 587 210 1 4

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 mars 2004
Date du renouvellement : 20 décembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

6 septembre 2018

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois.

La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Agréés aux collectivités et Inscrits sur les listes de rétrocession et des coûteux.

Prix (HT) Rétrocession / Coûteux :

ADVATE 250 UI: 162 €
ADVATE 500 UI: 324 €
ADVATE 1000 UI: 648 €
ADVATE 1500 UI: 972 €
ADVATE 2000 UI: 1296 €
ADVATE 3000 UI: 1944 €

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale.

Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr.

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

ADVATE – ML060918 – EXA/FR//1270