

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 50 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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 soigneuse 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.

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
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
	Edème 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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 inhibiteurs traités par induction de tolérance immunitaire (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 immunitaire 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 personnalisé adapté aux propriétés pharmacocinétiques (selon une formule spécifique) était ciblé de manière à maintenir des taux minimum de facteur VIII ≥ 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 Immunitaire (ITI) chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) et ayant développé des inhibiteurs du facteur VIII » et « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 5 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

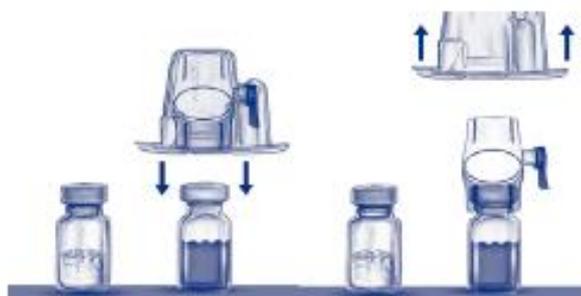


Fig. c



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.

Fig. 1

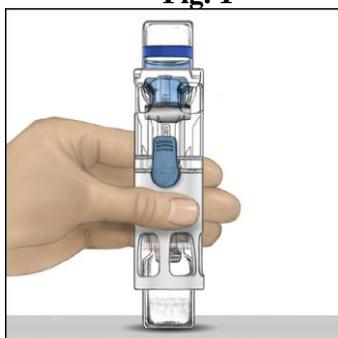


Fig. 2

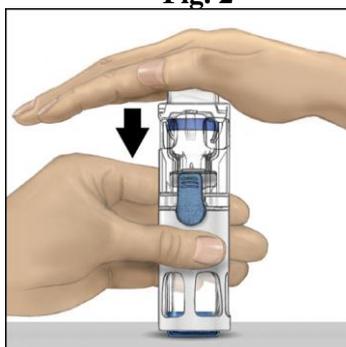
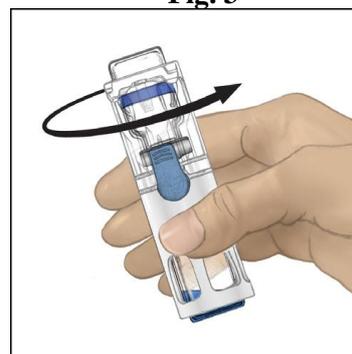


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/001
EU/1/03/271/011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 500 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 100 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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 soigneuse 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.

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
	Edème 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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 vonWillebrand 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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 5 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

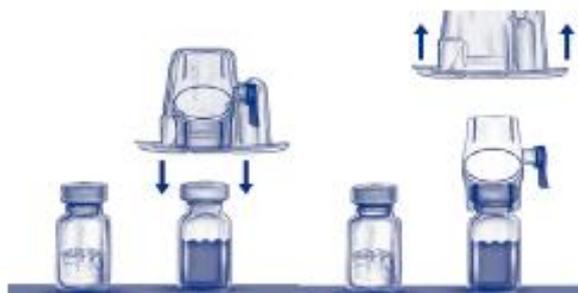


Fig. c



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.

Fig. 1

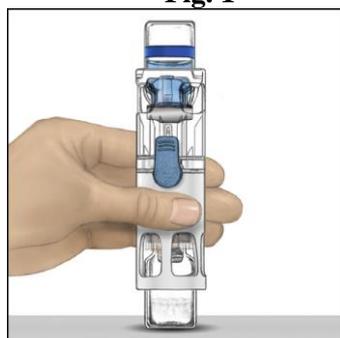


Fig. 2

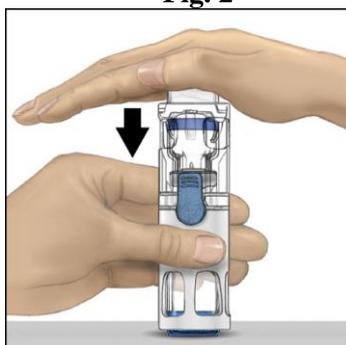
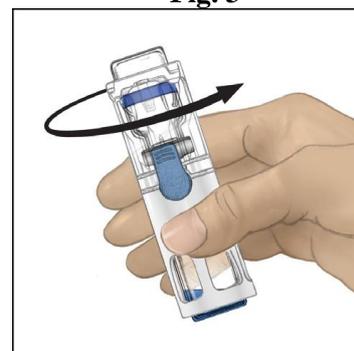


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/012

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 1000 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 200 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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 soigneuse 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.

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
	Edème 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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 5 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

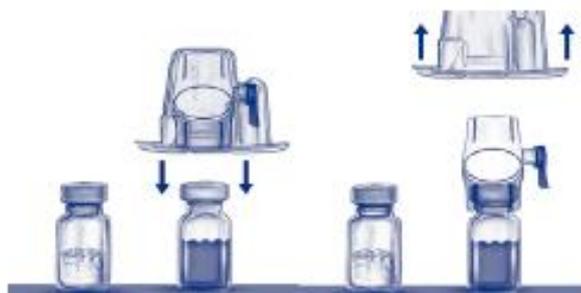


Fig. c



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.

Fig. 1

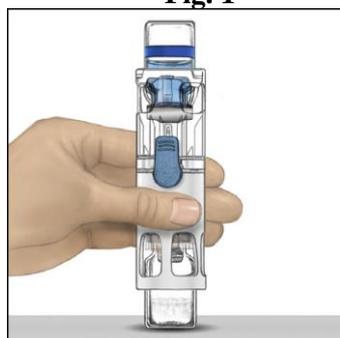


Fig. 2

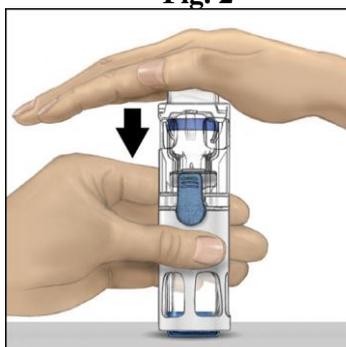
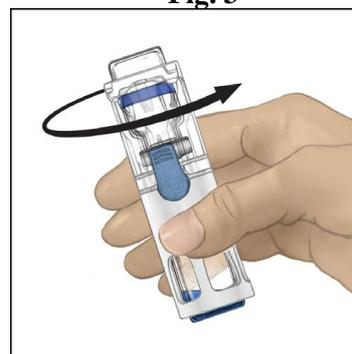


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/003
EU/1/03/271/013

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 1500 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 300 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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, le 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 soigneuse 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.

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
	Edème 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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 $\pm 311,8$	1180,0 $\pm 432,7$	1506,6 \pm 530,0	1317,1 $\pm 438,6$	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 5 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 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.

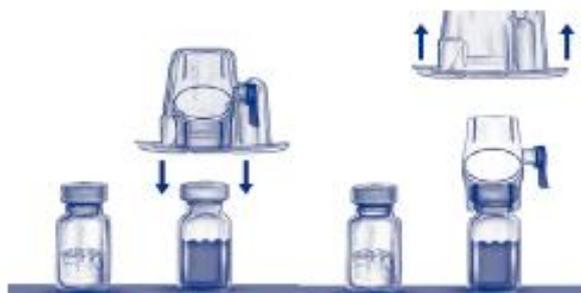
Après reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

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 dispositif BAXJECT II

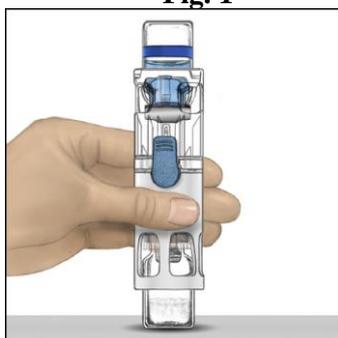
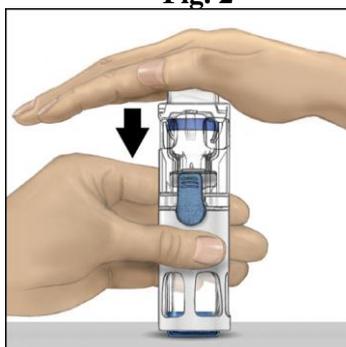
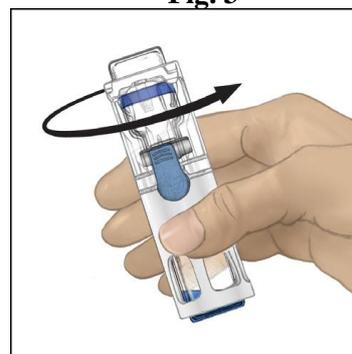
- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a**Fig. b****Fig. c**

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.

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3**

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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/004
EU/1/03/271/014

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 2000 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 400 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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.

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
	Edème 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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm écart-type)	Nourrissons (n=5)	Enfants (n=30)	Enfants plus âgés (n=18)	Adolescents (n=33)	Adultes (n=109)
AUC totale (UI \cdot h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg \cdot h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 5 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

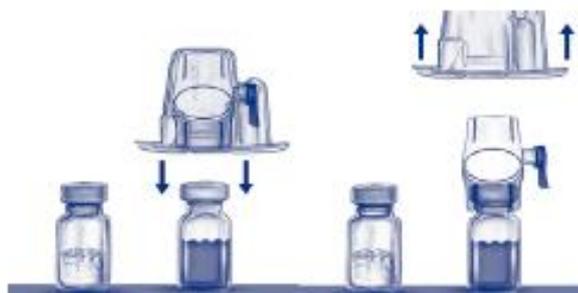


Fig. c



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.

Fig. 1

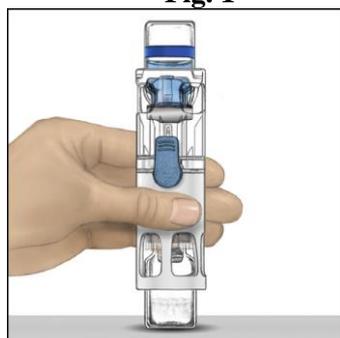


Fig. 2

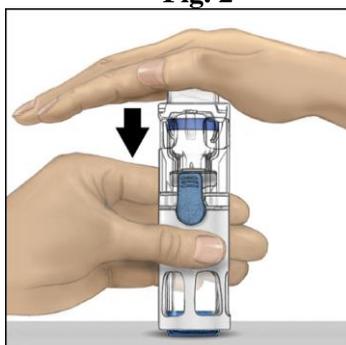
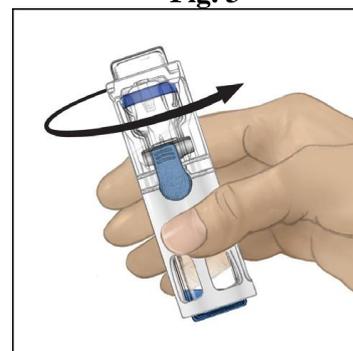


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/005
EU/1/03/271/015

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 3000 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 600 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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 soigneuse 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.

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
	Edème 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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 5 ml de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 5 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : chaque coffret contient un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette scellée (le flacon de poudre et le flacon contenant 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

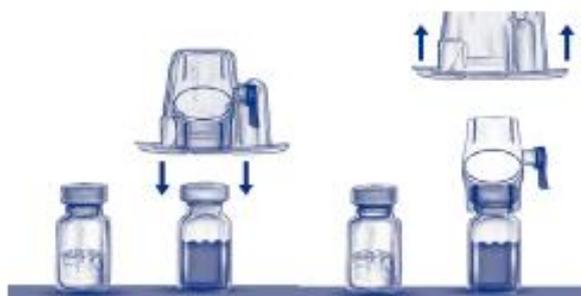


Fig. c



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.

Fig. 1

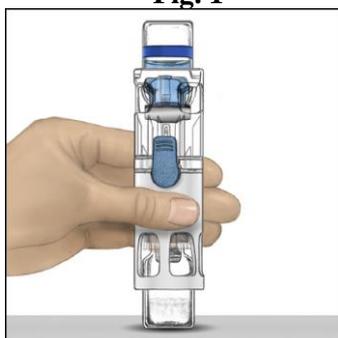


Fig. 2

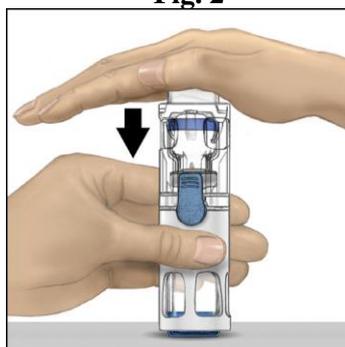
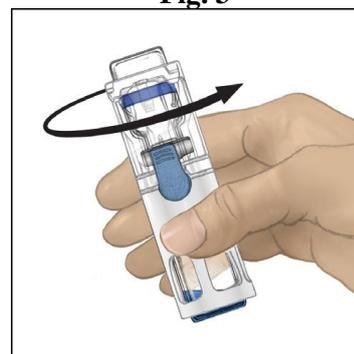


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/016

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 125 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 vonWillebrand 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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à C _{max} (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Calculée à l'aide de la formule (C_{max} - taux basal de facteur VIII) divisée par la dose en UI/kg, où C_{max} 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 2 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).

8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

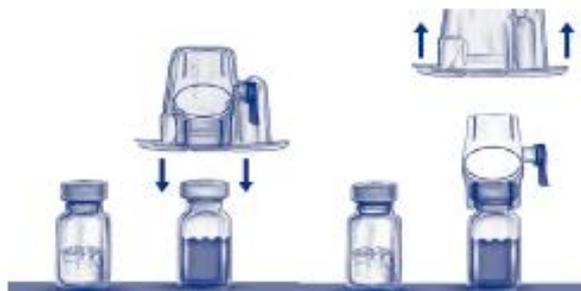


Fig. c



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.

Fig. 1

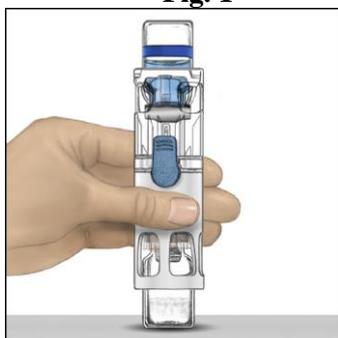


Fig. 2

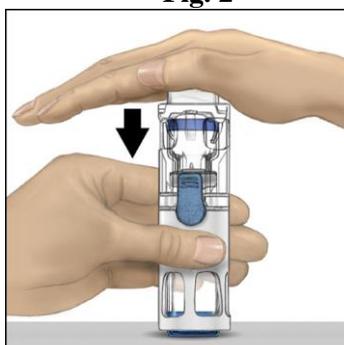
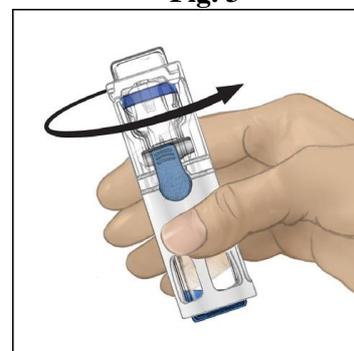


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/007
EU/1/03/271/017

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 500 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 250 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 vonWillebrand 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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

- a) Calculée à l'aide de la formule (C_{max} - taux basal de facteur VIII) divisée par la dose en UI/kg, où C_{max} 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 2 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.

5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

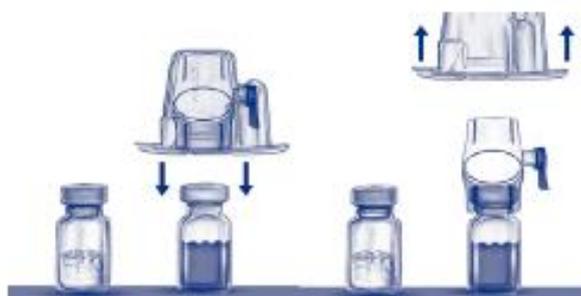
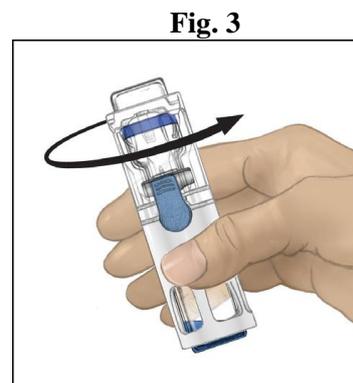
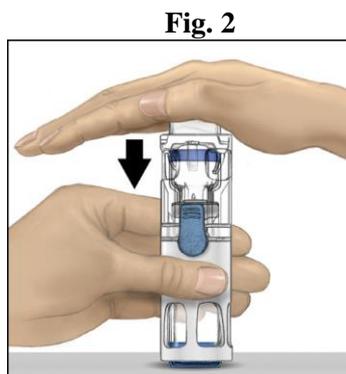
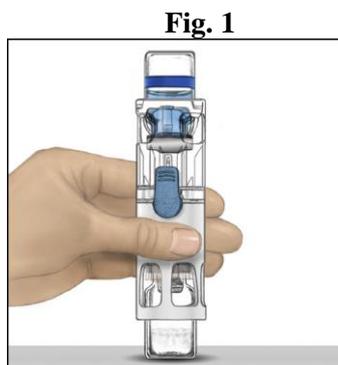


Fig. c



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse, 67
 A-1221 Vienne
 Autriche
 medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/008
 EU/1/03/271/018

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 1000 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 500 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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, le 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

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 vonWillebrand 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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

- a) Calculée à l'aide de la formule (C_{max} - taux basal de facteur VIII) divisée par la dose en UI/kg, où C_{max} 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 2 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.

5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

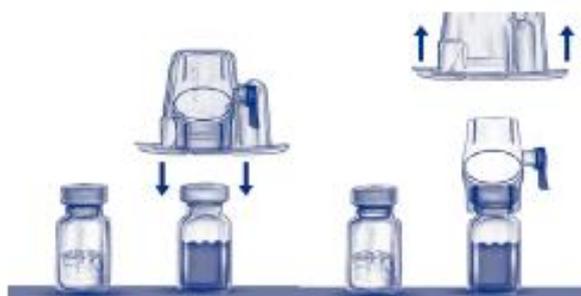


Fig. c



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.

Fig. 1

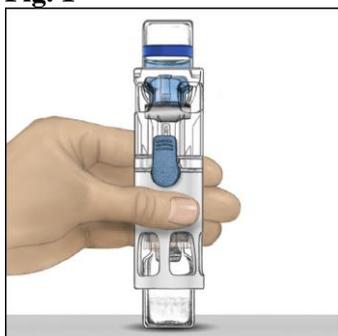


Fig. 2

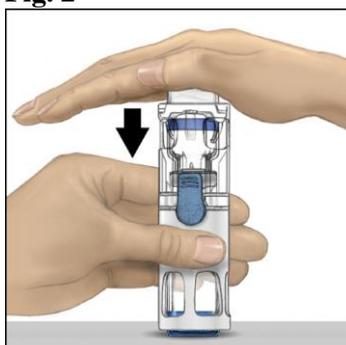
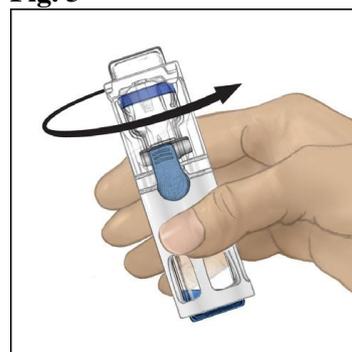


Fig. 3



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse, 67
A-1221 Vienne
Autriche
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 1500 UI de facteur VIII (rDNA) de coagulation humain, octocog alfa. ADVATE contient approximativement 750 UI 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 4 520-11 300 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 notoire :

Ce médicament contient 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.
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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de hamster ou de souris.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

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

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

Sodium

Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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

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
	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
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 revenus 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 figurant dans l'Annexe V.

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 vonWillebrand 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 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 ≥ 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 « 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 chromométrique 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.

Paramètre (moyenne \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à C _{max} (UI/dl par UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Demi-vie (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

- a) Calculée à l'aide de la formule (C_{max} - taux basal de facteur VIII) divisée par la dose en UI/kg, où C_{max} 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 (mois de 6 ans) à celle 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.

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.

ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : conserver le flacon de produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 de solvant sont en verre de type I fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle. Le produit est fourni dans l'une des deux configurations suivantes :

- ADVATE avec le dispositif BAXJECT II : chaque coffret contient un flacon de poudre et un flacon de 2 ml de solvant. Chaque coffret contient un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE dans le système BAXJECT III : 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 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 dispositif BAXJECT II

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution fournis dans le coffret.
 - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 - Utiliser une technique aseptique.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.

5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

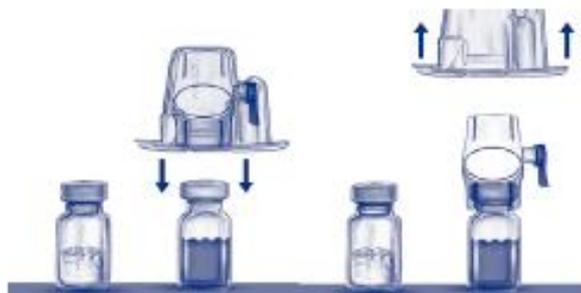
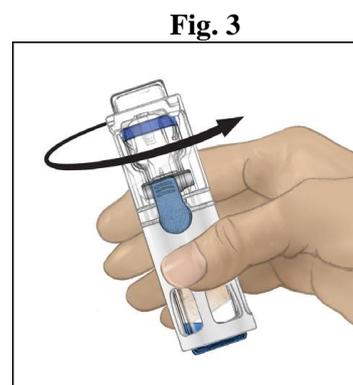
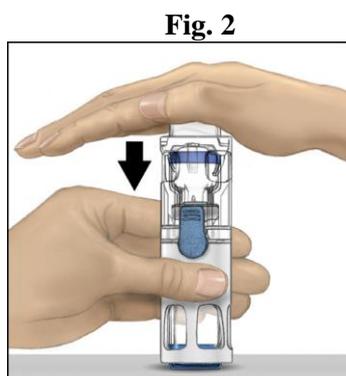
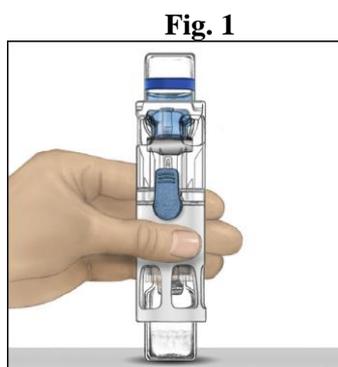


Fig. c



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 dispositif BAXJECT II/système BAXJECT III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II/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 paragraphes 4.4 et 4.8).

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

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse, 67
 A-1221 Vienne
 Autriche
 medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/010
 EU/1/03/271/020

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA (OU DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Suisse

Baxalta Manufacturing SARL
Singapore Branch
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapour

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa, approx.50 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 250 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 250 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage unique exclusivement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa, approx.50 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 250 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 5 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

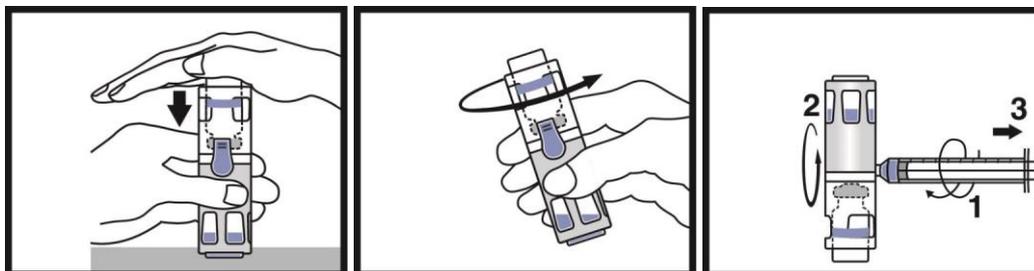
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 250

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 500 UI d'octocog alfa, approx. 100 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 500 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 500 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Conditionnement unitaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 500 UI d'octocog alfa, approx.100 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 500 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et 5 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

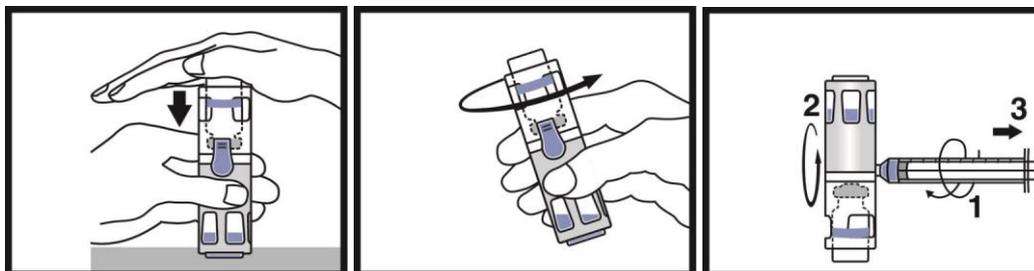
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 500

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1000 UI d'octocog alfa, approx.200 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1000 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1000 UI poudre Pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage unique exclusivement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1000 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1000 UI d'octocog alfa, approx. 200 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1000 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/013

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et 5 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSODÉS**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

ADVATE 1000

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

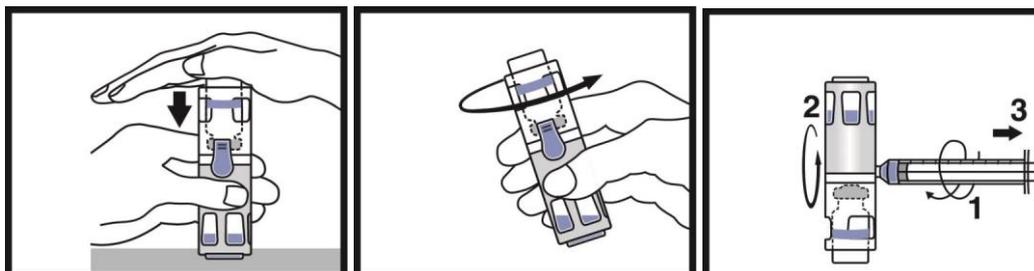
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1000

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1500 UI d'octocog alfa, approx.300 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1500 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1500 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Conditionnement unitaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1500 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1500 UI d'octocog alfa, approx. 300 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1500 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 5 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

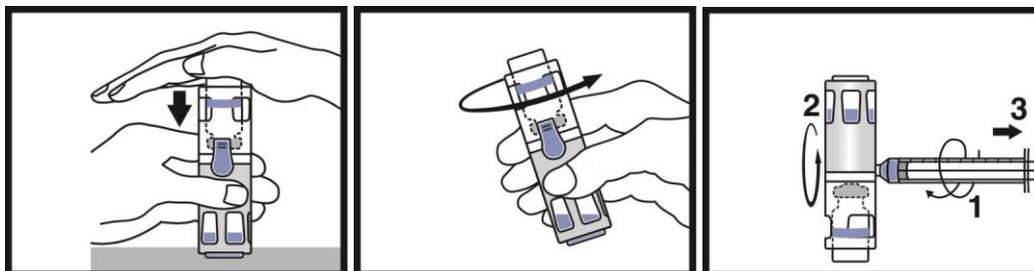
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1500

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 2000 UI d'octocog alfa, approx.400 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 2000 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 2000 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Conditionnement unitaire.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2000 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 2000 UI d'octocog alfa, approx. 400 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 2000 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 5 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 2000

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

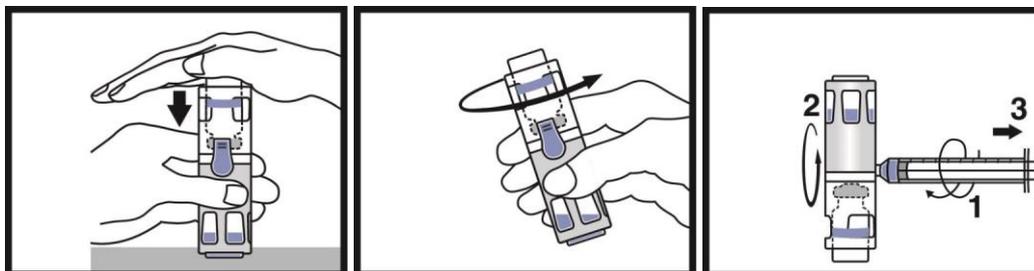
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 2000

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 3000 UI d'octocog alfa, approx.600 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 3000 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 3000 UI poudre pour solution injectable,
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Conditionnement unitaire.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3000 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 3000 UI d'octocog alfa, approx. 600 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 3000 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 5 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 3000

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

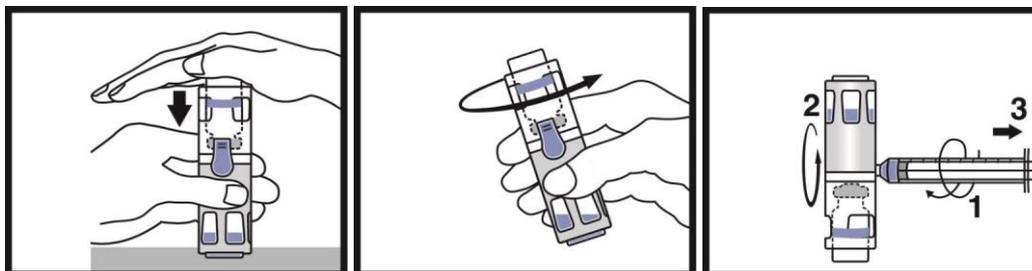
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 3000

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa, approx. 125 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 250 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 250 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage unique exclusivement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa, approx. 125 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 250 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/017

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 2 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 250

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

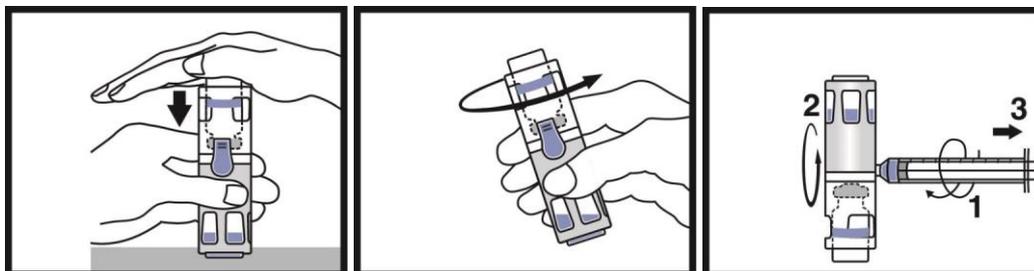
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 250

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 500 UI d'octocog alfa, approx. 250 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 500 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 500 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage unique exclusivement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 500 UI d'octocog alfa, approx. 250 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 500 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/018

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 2 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 500

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

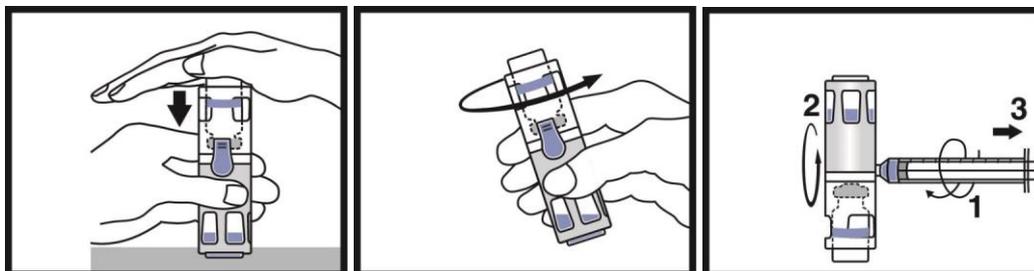
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 500

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1000 UI d'octocog alfa, approx. 500 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1000 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1000 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage unique exclusivement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1000 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1000 UI d'octocog alfa, approx. 500 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1000 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/019

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 2 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1000

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

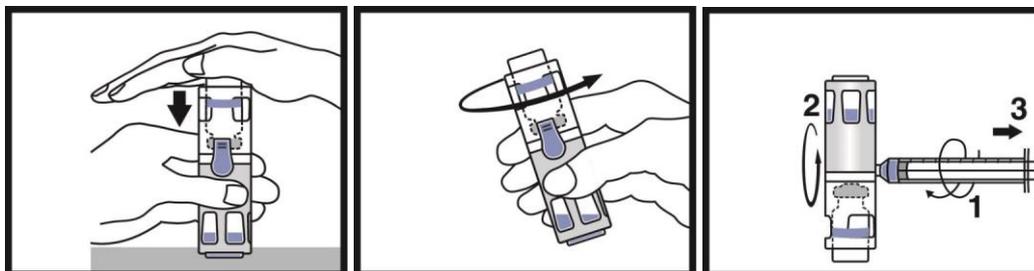
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1000

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1500 UI d'octocog alfa, approx. 750 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1500 UI d'octocog alfa, 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, 1 dispositif BAXJECT II.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1500 UI poudre pour solution injectable
octocog alfa
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage unique exclusivement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1500 UI d'octocog alfa

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1500 UI d'octocog alfa, approx. 750 UI/ml après reconstitution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon contenant 1500 UI d'octocog alfa et 1 flacon de 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée préassemblés dans un système BAXJECT III.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution.
A usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :
Fin des 6 mois de conservation à température ambiante :
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/271/020

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Voie intraveineuse après reconstitution.
Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
Flacon de poudre et 2 ml de solvant préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

ÉTIQUETTE D'ASSEMBLAGE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADVATE 1500

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG

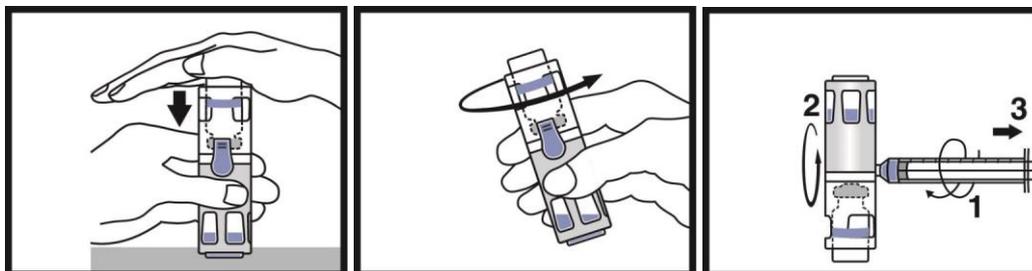
3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADVATE 1500

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MÉTHODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

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 traité 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, informez-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 médicament contenant du 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, informez-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 10 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

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 injectez 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 médicament contenant du facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître de façon très fréquente (plus d'1 personne sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un médicament contenant du facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (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 médicament contenant du 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 médicament contenant du 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 décrit dans l'Annexe V. 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, le flacon de poudre peut être conservé 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 le flacon du produit 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 le flacon 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 nominalement 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.

Chaque coffret comprend un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Tél: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabricants :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France**Lietuva**

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

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

Des techniques aseptiques sont nécessaires pendant la reconstitution et l'administration.

Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution et d'administration fournis dans chaque coffret d'ADVATE. 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 dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration comme indiqué par ce symbole .
 - Ne pas réfrigérer la solution après préparation.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

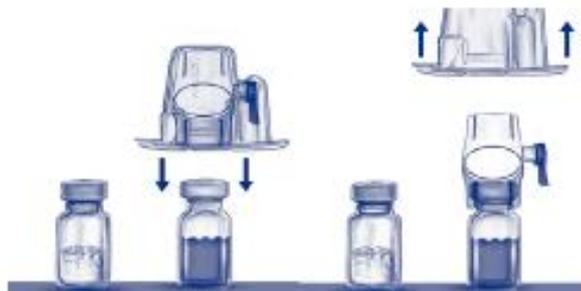


Fig. c



Instructions pour l'injection

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 dispositif BAXJECT II. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II (Fig. d).

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 (Fig. e).
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 ne 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.

Fig. d

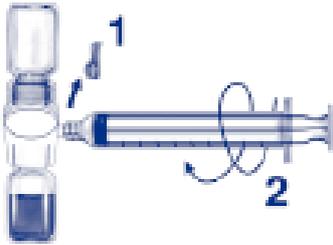
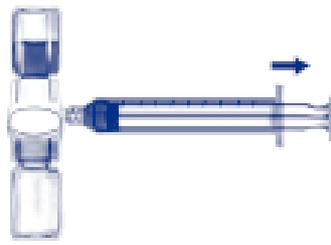


Fig. e



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 traité 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, informez-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 médicament contenant du 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, informez-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 10 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

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 injectez 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 médicament contenant du facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître de façon très fréquente (plus d'1 personne sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un médicament contenant du facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (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 médicament contenant du 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 médicament contenant du 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 décrit dans l'Annexe V. 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 :

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Tél: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabricants :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France**Lietuva**

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

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

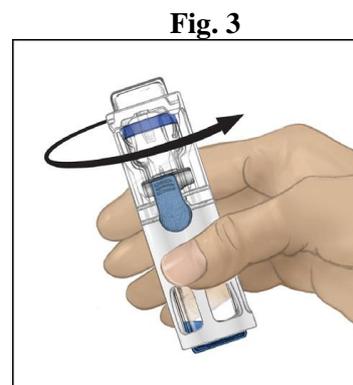
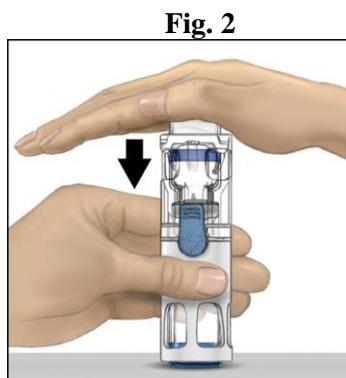
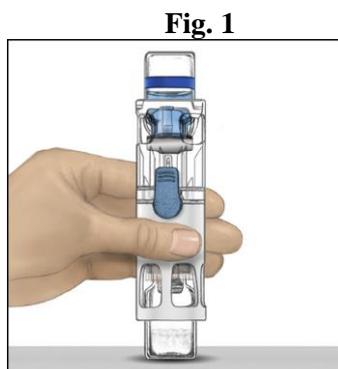
ADVATE ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

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 ne 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

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 traité 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, informez-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 médicament contenant du 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, informez-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 10 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

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.

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 injectez 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 médicament contenant du facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître de façon très fréquente (plus d'1 personne sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un médicament contenant du facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (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 médicament contenant du 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 médicament contenant du 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 décrit dans l'Annexe V**. 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, le flacon de poudre peut être conservé 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 le flacon du produit 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 le flacon 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 nominalement 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.

Chaque coffret comprend un dispositif pour la reconstitution (BAXJECT II).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Tél: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabricants :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

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

Des techniques aseptiques sont nécessaires pendant la reconstitution et l'administration.

Pour la reconstitution, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables stérilisée et le nécessaire de reconstitution et d'administration fournis dans chaque coffret d'ADVATE. 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 dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration comme indiqué par ce symbole .
 - Ne pas réfrigérer la solution après préparation.
1. Si le produit est encore stocké au réfrigérateur, sortir les flacons de poudre ADVATE (poudre) et de solvant du réfrigérateur et laisser les atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
 2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.
 3. Retirer les opercules des flacons de poudre et de solvant.
 4. Nettoyer les bouchons avec les tampons d'alcool. Disposer les flacons sur une surface plane et propre.
 5. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II en retirant le couvercle sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage. Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, l'opercule ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.
 6. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant. Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II (Fig. b). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
 7. Pour la reconstitution, n'utilisez que l'eau pour préparations injectables stérilisée et le dispositif médical fournis. En maintenant le dispositif BAXJECT II solidaire du flacon de solvant, tourner le système sur lui-même de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique blanc dans le bouchon du flacon de poudre ADVATE. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de poudre ADVATE (Fig. c).
 8. 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 d'une minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Fig. a



Fig. b

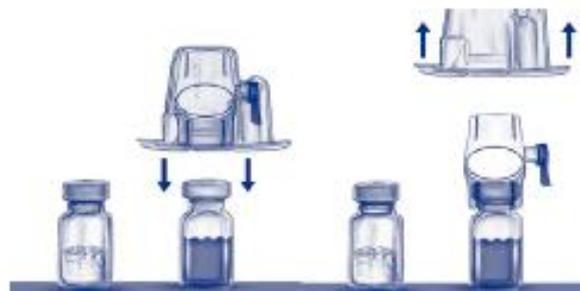


Fig. c



Instructions pour l'injection

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 dispositif BAXJECT II. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II (Fig. d).
 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 (Fig. e).
 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 ne 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.

Fig. d

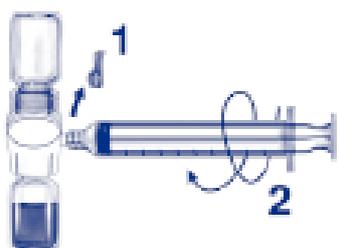
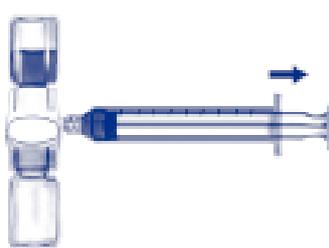


Fig. e



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)
--	--	--

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

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 traité 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, informez-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 médicament contenant du 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, informez-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 10 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

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.

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 injectez 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 médicament contenant du facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître de façon très fréquente (plus d'1 personne sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un médicament contenant du facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (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 médicament contenant du 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 médicament contenant du 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 décrit dans l'Annexe V**. 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 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 :

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Tél: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabricants :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

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

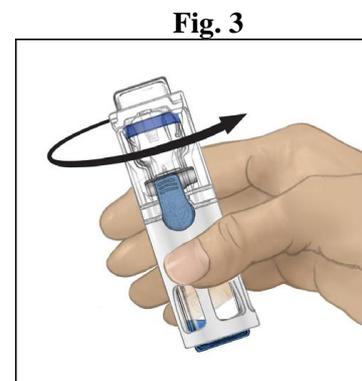
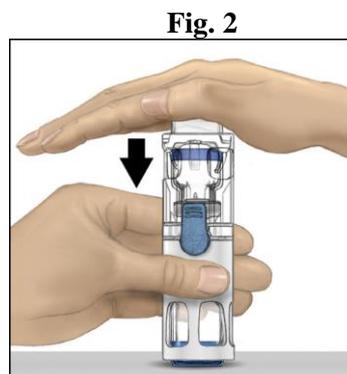
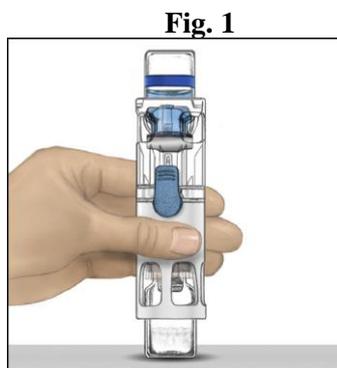
Instructions pour la préparation et l'administration

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 ne 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).