

MONOGRAPHIE
COMPREND LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE
MÉDICAMENT

REBINYN[®]

Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé

nonacog bêta pégol

Poudre lyophilisée
500, 1 000 et 2 000 UI/fiole

Facteur IX de coagulation sanguine

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476, Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1 Canada

Date d'approbation :
29 novembre 2017

Numéro de contrôle : 141781

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..	29

REBINYN®

Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection à teneur nominale de 500, 1 000 ou 2 000 UI/fiole	Chlorure de sodium, saccharose, histidine <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

REBINYN® est une poudre lyophilisée stérile, apyrogène et de couleur blanche à blanc cassé pour injection intraveineuse après reconstitution avec le solvant histidine fourni. La solution reconstituée est un liquide limpide, incolore et exempt de particules visibles. REBINYN® est offert en fioles à usage unique, qui renferment la quantité d'UI (unités internationales) de facteur IX indiquée sur l'étiquette. L'activité de REBINYN® est déterminée à l'aide d'un test de coagulation *in vitro* à phase unique. Ce test est fondé sur le temps de céphaline activée (TCA) et étalonné par rapport à la norme internationale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les concentrés de facteur IX. REBINYN® ne contient aucun agent de conservation. Le solvant histidine pour reconstitution est fourni dans une seringue préremplie.

REBINYN® est un facteur IX humain recombinant (rFIX) purifié qui comporte un polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa conjugué à la protéine. Le poids moléculaire moyen de REBINYN® est d'environ 98 kDa et le poids moléculaire de la fraction protéique seule est de 56 kDa. La protéine rFIX dans REBINYN® est formée d'un domaine gamma-carboxylé (domaine Gla), de deux domaines ressemblant à l'EGF (*epidermal growth factor*, ou facteur de croissance épidermique), d'un peptide d'activation (qui est clivé lors de l'activation) et d'un domaine protéase. Un groupe PEG de 40 kDa est fixé de manière sélective à des N-glycanes précis dans le peptide d'activation du rFIX, et la forme prédominante de REBINYN® est le rFIX monopegylé. Une fois activé, le rFIX obtenu possède des propriétés structurales et fonctionnelles semblables à celles du facteur IX provenant du plasma. L'activité spécifique nominale de REBINYN® est de 152 UI/mg de protéine.

On fabrique REBINYN® en appliquant la technologie de l'ADN recombiné à des cellules ovariennes de hamster chinois. Aucun adjuvant d'origine humaine ou animale n'est utilisé dans la culture cellulaire, la purification, la conjugaison ou la préparation de REBINYN®. La conjugaison du groupe PEG se fait par une réaction enzymatique lors de la purification de REBINYN®. Le processus de fabrication comprend deux étapes de clairance virale dédiées et validées, notamment une étape de traitement par détergent pour inactiver les virus et une étape de nanofiltration qui utilise un filtre à pores de 20 nm pour éliminer les virus.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

REBINYN[®] (facteur IX de coagulation [recombinant], pégylé) est un facteur antihémophilique indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour :

- la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire.

REBINYN[®] est également indiqué chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Limites d'utilisation : REBINYN[®] n'est pas indiqué pour l'induction de l'immunotolérance chez les patients atteints d'hémophilie B.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les études cliniques sur REBINYN[®] n'ont pas réuni suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de REBINYN[®] ont été évaluées chez 43 patients pédiatriques (âgés de 1 à < 18 ans) déjà traités.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris aux protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de REBINYN[®], et aucune étude n'a été effectuée pour déterminer les effets génotoxiques de REBINYN[®] ni ses effets sur la fertilité, le développement ou la reproduction.

Hématologie

Accidents thromboemboliques : L'utilisation de produits contenant le facteur IX a été associée à des complications thrombotiques. En raison du risque possible de complications thrombotiques, on recommande de surveiller l'apparition de signes précoces de coagulopathie thrombotique et de coagulopathie de consommation lorsqu'on administre le produit à des patients atteints d'une maladie hépatique, à des patients qui viennent d'être opérés, à des nouveau-nés ou à des patients présentant un risque de phénomène thrombotique ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID). Dans chacune de ces situations, le bienfait du traitement par REBINYN[®] doit être évalué par rapport au risque de ces complications.

Système immunitaire

Hypersensibilité : Comme avec tout produit pour injection intraveineuse contenant des protéines, des réactions d'hypersensibilité allergique, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent survenir avec l'administration de REBINYN[®]. Le produit peut contenir des traces de protéines de hamster qui pourraient provoquer des réactions allergiques chez certains patients. Les signes précoces de réactions allergiques, qui risquent d'évoluer en une anaphylaxie, peuvent comprendre les suivants : œdème de Quincke, oppression thoracique, dyspnée, respiration sifflante, urticaire et prurit. En cas de symptômes d'hypersensibilité, on doit conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'utilisation du produit médicamenteux et de communiquer avec leur médecin, qui doit s'assurer de leur donner des soins appropriés.

En cas de choc anaphylactique, un traitement médical standard doit être mis en place.

On doit informer les patients des signes précoces de réactions d'hypersensibilité.

Comme l'emploi de tout produit à base de facteur IX est associé à un risque de réactions allergiques graves entraînées par l'apparition d'inhibiteurs, l'administration initiale de facteur IX doit être effectuée sous surveillance médicale dans un endroit où le patient peut recevoir des soins médicaux adéquats en cas de réaction allergique.

Inhibiteurs : Des inhibiteurs (anticorps neutralisants) dirigés contre le facteur IX peuvent se former lors du traitement de l'hémophilie B par facteur de remplacement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière, afin qu'on puisse détecter l'apparition d'inhibiteurs. On doit quantifier le taux d'inhibiteurs en unités Bethesda (UB) au moyen d'examen biologiques appropriés (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

Un lien entre les réactions allergiques et la formation d'inhibiteurs du facteur IX a été signalé. Par conséquent, on doit vérifier la présence d'inhibiteurs chez les patients qui subissent une réaction allergique. On doit noter que les patients porteurs d'inhibiteurs du facteur IX peuvent présenter un risque accru de réactions allergiques graves lors de l'administration ultérieure de facteur IX.

Fonction rénale

Syndrome néphrotique : Un syndrome néphrotique, signalé après une tentative de traitement d'induction de l'immunotolérance, a touché des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX et, dans bien des cas, ayant des antécédents de réactions allergiques. L'innocuité et l'efficacité de REBINYN[®] employé pour induire une immunotolérance n'ont pas été établies.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec REBINYN[®]. Vu que l'hémophilie B (un trouble récessif lié au chromosome X) survient rarement chez les femmes, on ne possède pas de données sur l'utilisation du facteur IX pendant la grossesse. REBINYN[®] ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué.

Femmes qui allaitent : On ignore si REBINYN[®] passe dans le lait maternel. Étant donné que l'hémophilie B survient rarement chez les femmes, on ne possède pas de données sur l'utilisation du facteur IX pendant l'allaitement. REBINYN[®] ne doit donc être utilisé pendant l'allaitement que s'il est clairement indiqué.

Pédiatrie (< 18 ans) : Dans le cadre des essais cliniques, le profil d'innocuité de REBINYN[®] pour les patients pédiatriques déjà traités concordait avec celui des patients adultes déjà traités.

Lors des études menées chez l'animal sur l'administration de doses répétées de REBINYN[®], on a constaté une accumulation de PEG dans les plexus choroïdes (voir la section TOXICOLOGIE). Les implications cliniques éventuelles de ces résultats chez l'animal sont inconnues. On n'a signalé aucun effet indésirable neurologique associé au PEG chez les patients pédiatriques exposés à REBINYN[®] dans le cadre des essais cliniques. Les conséquences possibles d'une exposition à long terme n'ont pas été évaluées de manière approfondie.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur REBINYN[®] n'ont pas réuni suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Lors des études menées chez l'animal sur l'administration de doses répétées de REBINYN[®], on a constaté une accumulation de PEG dans les plexus choroïdes (voir la section TOXICOLOGIE). Les implications cliniques éventuelles de ces résultats chez l'animal sont inconnues. On n'a signalé aucun effet indésirable neurologique associé au PEG chez les adultes exposés à REBINYN[®] dans le cadre des essais cliniques; toutefois, son utilisation chez les patients plus âgés présentant un dysfonctionnement cognitif au départ n'a pas été évaluée de manière approfondie.

Surveillance et examens de laboratoire

En raison de l'interférence causée par le polyéthylène glycol (PEG) et les différents réactifs de TCA (c.-à-d. un réactif visant la détermination du temps de céphaline activée [TCA]) dans le test de coagulation à phase unique, on recommande d'utiliser un test chromogénique (p. ex. Rox Factor IX ou Biophen) lorsque les patients doivent être surveillés. S'il n'est pas possible de réaliser un test chromogénique, on recommande d'effectuer un test de coagulation à phase unique avec un réactif de TCA (p. ex. Cephascreeen) qui peut être employé avec REBINYN[®]. En ce qui concerne l'utilisation avec REBINYN[®], certains réactifs entraînent une sous-estimation (30 à 50 %) de l'activité du facteur IX, alors que la plupart des réactifs à base de silice causent une surestimation importante (plus de 400 %) de l'activité de ce facteur. Il faut donc éviter d'utiliser les réactifs à base de silice.

On recommande d'avoir recours à un laboratoire de référence s'il n'est pas possible d'effectuer un test chromogénique ou un test de coagulation à phase unique admissible dans la région.

Inhibiteurs

Si l'administration d'une dose appropriée ne permet pas de maîtriser le saignement et que l'apparition d'inhibiteurs est soupçonnée, on doit effectuer un test Bethesda pour déterminer la présence d'inhibiteurs du facteur IX. Le traitement par facteur IX peut ne pas être efficace chez les patients porteurs d'inhibiteurs; d'autres options thérapeutiques doivent alors être envisagées. La prise en charge de ces patients doit être dirigée par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement des patients atteints d'hémophilie et porteurs d'inhibiteurs du facteur IX.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables fréquents (fréquence ≥ 1 %) signalés dans le cadre d'essais cliniques chez des patients déjà traités étaient le prurit et les réactions au site d'injection.

Des réactions d'hypersensibilité et/ou allergiques ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer en anaphylaxie grave (y compris en choc anaphylactique).

Occasionnellement, ces réactions sont survenues très peu de temps avant ou après l'apparition d'inhibiteurs du facteur IX (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des patients atteints d'hémophilie B peuvent développer, quoique rarement, des inhibiteurs (anticorps neutralisants) dirigés contre le facteur IX. Dans de tels cas, la présence d'inhibiteurs se manifesterait par une réponse clinique insuffisante ou une absence de réponse clinique; on recommande alors de communiquer avec un centre d'hémophilie.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Pendant le programme de développement clinique, 115 patients de sexe masculin déjà traités ont reçu au moins une dose de REBINYN[®] pour la prophylaxie de routine, le traitement d'épisodes hémorragiques, la prise en charge périopératoire ou dans le cadre d'une étude pharmacocinétique à dose unique. La durée de l'exposition était de 8 801 jours, soit 170 années-patients. Au total, 40 patients (35 %) ont été traités pendant plus de 2 ans.

Tableau 1-1 : Résumé des effets indésirables du médicament chez des patients déjà traités

Classe de système ou d'organe	Terme privilégié	Nombre de sujets* (%)	Catégorie de fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection***	4 (3,5)	Effet fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	1 (0,9)	Effet peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit**	3 (2,6)	Effet fréquent

* Nombre de patients ayant présenté un effet parmi le nombre total de patients uniques exposés dans toutes les études cliniques (115).

** Le terme « prurit » englobe les termes suivants : prurit et prurit de l'oreille.

*** Le terme « réactions au site d'injection » englobe les termes suivants : douleur au site d'injection, douleur au site de perfusion, gonflement au site d'injection, érythème au site d'injection et éruption cutanée au site d'injection.

On n'a pas signalé la présence d'inhibiteurs dans le cadre des essais cliniques chez les patients déjà traités.

Lors d'un essai en cours mené chez des patients jamais traités auparavant, on a signalé un cas d'anaphylaxie survenant très peu de temps avant ou après l'apparition d'inhibiteurs du facteur IX à la suite d'un traitement par REBINYN[®]. L'apparition d'inhibiteurs et les réactions anaphylactiques sont plus susceptibles de survenir lors des phases initiales du traitement par facteur de remplacement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée et aucune interaction entre REBINYN[®] et d'autres produits médicinaux n'a été signalée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie B.
- Les recommandations posologiques sont les mêmes pour les enfants que pour les adultes.
- L'expérience avec REBINYN[®] est limitée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.
- La posologie et la durée du traitement dépendent du lieu et de l'ampleur du saignement, ainsi que de l'état clinique du patient.
- Pour surveiller l'activité du facteur IX, on doit réaliser un test chromogénique ou un test de coagulation à phase unique sélectionné et validé pour être utilisé avec REBINYN[®] (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques

La posologie de REBINYN[®] pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques est indiquée dans le tableau 1-2.

Tableau 1-2 : Posologie pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques

Type de saignement	Posologie recommandée (UI/kg de poids corporel)	Renseignements complémentaires
<u>Saignement léger ou modéré</u> Hémarthrose sans complication, saignement musculaire, saignement buccal ou hématome	40 UI/kg	Une seule dose devrait suffire pour traiter des saignements mineurs ou modérés. On peut administrer des doses additionnelles de 40 UI/kg.
<u>Saignement grave ou mettant la vie en danger</u> Saignement de l'iliopectinaux, saignement musculaire important, saignement pharyngé, rétropéritonéal, rétropharyngé et dans le SNC	80 UI/kg	On peut administrer des doses additionnelles de 40 UI/kg.

Prophylaxie de routine

La posologie recommandée est de 40 UI/kg de poids corporel une fois par semaine.

Il n'est pas nécessaire de surveiller régulièrement le taux d'activité du facteur IX aux fins d'ajustement posologique. Aucun ajustement posologique n'a été effectué pendant le programme d'essais cliniques.

Prise en charge périopératoire

La posologie de REBINYN[®] pour la prise en charge périopératoire est indiquée dans le tableau 1-3.

Tableau 1-3 : Posologie pour la prise en charge périopératoire

Type d'intervention chirurgicale	Posologie recommandée (UI/kg de poids corporel)	Renseignements complémentaires
<u>Intervention chirurgicale mineure</u> Y compris une extraction dentaire	40 UI/kg	Une seule dose administrée avant l'intervention chirurgicale devrait suffire. On peut administrer des doses additionnelles au besoin.
<u>Intervention chirurgicale majeure</u> Y compris une intervention chirurgicale intra-abdominale et une arthroplastie	80 UI/kg	Administrer la dose avant l'intervention chirurgicale.
	40 UI/kg	Envisager d'administrer deux autres doses de 40 UI/kg (à intervalles de 1 à 3 jours) dans la première semaine qui suit l'intervention chirurgicale. La fréquence posologique peut passer à une fréquence hebdomadaire après la première semaine qui suit l'intervention chirurgicale, et ce, jusqu'à l'arrêt du saignement et la guérison de la plaie.

Dose oubliée

Si les patients sous prophylaxie de routine oublient une dose, on leur recommande de prendre cette dose dès qu'ils s'en aperçoivent, et de poursuivre leur schéma posologique hebdomadaire habituel par la suite. Ils ne doivent pas doubler leur dose.

Reconstitution

Format de la fiole	Volume de solvant histidine à ajouter à la fiole	Concentration approximative après reconstitution
500 UI/fiole	4 mL	125 UI/mL
1 000 UI/fiole	4 mL	250 UI/mL
2 000 UI/fiole	4 mL	500 UI/mL

Pour des instructions détaillées sur la préparation et l'administration de REBINYN[®], voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT de la présente monographie.

Administration

- Le produit reconstitué doit être administré immédiatement.
- Si la solution reconstituée ne peut pas être administrée immédiatement, elle doit être utilisée dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) et dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le produit reconstitué dans la fiole.
- Ne pas congeler la solution REBINYN[®] reconstituée et ne pas la conserver dans une seringue. Protéger la solution REBINYN[®] reconstituée de la lumière directe.
- Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration, afin qu'on puisse y déceler des particules et un changement de couleur. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des dépôts.
- Après la reconstitution de la poudre lyophilisée avec le solvant histidine, on doit administrer REBINYN[®] en bolus intraveineux pendant plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée par le niveau de confort du patient, sans dépasser 4 mL/min.
- REBINYN[®] ne doit pas être mélangé ou reconstitué avec des solutions pour perfusion autres que le solvant histidine fourni. Ne pas administrer la solution REBINYN[®] reconstituée dans la même tubulure ou le même contenant que d'autres médicaments.

Injection de REBINYN[®] au moyen d'un raccord sans aiguille pour cathéter intraveineux

La seringue préremplie de solvant et l'adaptateur de fiole stérile forment un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro[®].

Mise en garde : La seringue préremplie de solvant MixPro[®] est faite de verre et est conçue pour être compatible avec un raccord Luer Lock standard. Certains raccords sans aiguille qui ont un perforateur interne sont incompatibles avec cette seringue préremplie. Une telle incompatibilité peut empêcher l'administration du médicament ou endommager le raccord sans aiguille.

Il faut suivre les instructions d'utilisation qui accompagnent le raccord sans aiguille. En administrant au moyen d'un raccord sans aiguille, on pourrait avoir besoin d'aspirer la solution reconstituée dans une seringue de plastique Luer Lock standard et stérile de 10 mL.

En cas de difficulté au moment de joindre la seringue préremplie de solvant histidine à un dispositif Luer Lock compatible, ou pour de plus amples renseignements, communiquer avec Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

Pour des instructions détaillées sur l'administration de REBINYN[®], voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT de la présente monographie.

SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques, on a signalé 7 cas de surdose chez 6 des 115 patients déjà traités auparavant. Les doses allaient de 53 UI/kg à 169 UI/kg. Aucun symptôme associé au surdosage n'a été signalé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre de traitement de l'hémophilie ou le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les patients atteints d'hémophilie B présentent un déficit en facteur IX de coagulation, qui est essentiel à une hémostase efficace. Le traitement par REBINYN[®] remplace temporairement le facteur IX de coagulation manquant.

Le facteur IX est activé par le facteur XIa et par le complexe facteur tissulaire-facteur VII. Au moment de l'activation de REBINYN[®], le peptide d'activation comprenant une fraction de polyéthylène glycol de 40 kDa est détaché par clivage, ce qui laisse la molécule de facteur IX native. Le facteur IX activé, en association avec le facteur VIII activé, active le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui mène à la formation d'un caillot.

Pharmacodynamie

L'administration de REBINYN[®] augmente le taux plasmatique de facteur IX et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients atteints d'hémophilie B, comme en témoigne la diminution du TCA.

Pharmacocinétique

La demi-vie de REBINYN[®] est prolongée comparativement à celle du facteur IX non modifié. Toutes les études pharmacocinétiques portant sur REBINYN[®] ont été menées chez des patients atteints d'hémophilie B ayant déjà été traités (facteur IX ≤ 2 %). Les échantillons de plasma ont été analysés au moyen du test de coagulation à phase unique. Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez les adolescents et les adultes sont indiqués dans le tableau 1-4.

Tableau 1-4 : Paramètres pharmacocinétiques de REBINYN® (40 UI/kg) à l'état d'équilibre chez les adolescents et les adultes (moyenne géométrique [CV])

Paramètre pharmacocinétique	13 à 17 ans n = 3	≥ 18 ans n = 6
Demi-vie ($t_{1/2}$) (heures)	103 (14)	115 (10)
Récupération différentielle (RD) (UI/mL par UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Aire sous la courbe (ASC) _{0-168 h} (UI*heures/mL)	91 (22)	93 (15)
Clairance (Cl) (mL/heure/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Temps de séjour moyen (TSM) (heures)	144 (15)	158 (10)
Volume de distribution (V _{éd}) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
Activité du facteur IX 168 h après la dose (UI/mL)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clairance = clairance ajustée en fonction du poids corporel; récupération différentielle = récupération différentielle 30 min après la dose; volume de distribution = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel; CV = coefficient de variation.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de REBINYN® chez les enfants, les adolescents et les adultes sont présentés par groupe d'âge dans le tableau 1-5.

Tableau 1-5 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de REBINYN® (40 UI/kg) chez les enfants, les adolescents et les adultes par groupe d'âge (moyenne géométrique [CV])

Paramètre pharmacocinétique	≤ 6 ans n = 12	7 à 12 ans n = 13	13 à 17 ans n = 3	≥ 18 ans n = 6
Demi-vie ($t_{1/2}$) (heures)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Récupération différentielle (RD) (UI/mL par UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Aire sous la courbe (ASC) _{inf} (UI*heures/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clairance (Cl) (mL/heure/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Temps de séjour moyen (TSM) (heures)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volume de distribution (V _{éd}) (mL/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Activité du facteur IX 168 h après la dose (UI/mL)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clairance = clairance ajustée en fonction du poids corporel; récupération différentielle = récupération différentielle 30 min après la dose; volume de distribution = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel; CV = coefficient de variation.

Comme prévu, la clairance ajustée en fonction du poids corporel était plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Cependant, aucun ajustement posologique n'a été nécessaire pour les enfants et les adolescents lors des essais cliniques.

Les concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre, qui ont été estimées lors d'essais sur l'administration d'une dose hebdomadaire de 40 UI/kg, sont indiquées dans le tableau 1-6.

Tableau 1-6 : Concentrations minimales de facteur IX* à l'état d'équilibre pour REBINYN® (40 UI/kg) par groupe d'âge

	≤ 6 ans n = 12	7 à 12 ans n = 13	13 à 17 ans n = 9	≥ 18 ans n = 20
Concentrations minimales moyennes de facteur IX estimées, UI/mL (IC à 95 %)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)

* Concentrations minimales de facteur IX = activité du facteur IX, mesurée avant l'administration de la dose hebdomadaire suivante (5 à 10 jours après la dose) à toutes les visites.

L'activité du facteur IX après une injection de 80 UI/kg lors d'une intervention chirurgicale majeure est indiquée dans le tableau 1-7.

Tableau 1-7 : Activité du facteur IX après un bolus de 80 UI/kg lors d'une intervention chirurgicale majeure

	30 minutes n = 11	8 heures n = 11	24 heures ¹ n = 10	48 heures ² n = 5
Activité du facteur IX (%) Médiane (intervalle)	150 (127-224)	142 (101-175)	115 (62-146)	72 (40-110)

¹ À l'exclusion d'un patient pour qui aucune mesure de l'activité du facteur IX n'a été obtenue.

² À l'exclusion de deux patients pour qui aucune mesure de l'activité du facteur IX n'a été obtenue; et à l'exclusion de quatre patients qui ont reçu une autre dose avant le deuxième jour suivant l'intervention chirurgicale, et dont l'activité du facteur IX après 24 heures était de 84 %, 112 %, 131 % et 134 %. La mesure à 48 heures correspond à une mesure effectuée le deuxième jour après l'intervention chirurgicale (intervalle de 47 à 57 heures).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Les fioles de REBINYN[®] peuvent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. REBINYN[®] peut également être conservé à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une seule période ne dépassant pas 6 mois. Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur une fois qu'il en est sorti. Noter sur la boîte la date à laquelle le produit a été sorti du réfrigérateur.

Ne pas utiliser REBINYN[®] après la fin de la période de conservation de 6 mois (à la température ambiante) ou après la date de péremption indiquée sur la boîte, selon la première éventualité.

Après reconstitution :

Le produit reconstitué doit être administré immédiatement.

Le produit en cours d'utilisation a une durée de stabilité chimique et physique de 24 heures lorsqu'il est réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C), et de 4 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante (≤ 30 °C). S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit reconstitué sont la responsabilité de l'utilisateur. En général, on ne recommande pas de conserver le produit pendant plus de 4 heures à la température ambiante (≤ 30 °C) ou pendant plus de 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à moins qu'il ait été reconstitué dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Le produit médicinal reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration, afin qu'on puisse y déceler des particules et un changement de couleur. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des dépôts.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

REBINYN[®] se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche à blanc cassé, en fiole à usage unique.

REBINYN[®] est offert en teneurs de 500, 1 000 ou 2 000 UI/fiole.

Le solvant pour reconstitution de REBINYN[®] est une solution de 10 mM (1,6 mg/mL) d'histidine dans de l'eau pour injection, et il est fourni dans une seringue préremplie.

L'emballage de REBINYN[®] contient 1 fiole de REBINYN[®] et 1 seringue préremplie de solvant MixPro[®] jointe à un adaptateur de fiole stérile, qui devient un système de reconstitution sans aiguille.

Chaque emballage de REBINYN[®] contient :

- 1 fiole de verre de type I, contenant la poudre REBINYN[®], fermée avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle
- 1 adaptateur de fiole stérile (doté d'un filtre à 25 micromètres) pour la reconstitution
- 1 seringue préremplie qui renferme 4 mL de solvant histidine et qui est munie d'une butée (polypropylène), d'un piston en caoutchouc (bromobutyle) et d'un capuchon avec bouchon (bromobutyle)
- 1 tige de piston (polypropylène)

Le bouchon et le piston en caoutchouc ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel.

Après reconstitution, REBINYN[®] contient les excipients suivants par mL :

Composant	Quantité par mL	Fonction
Chlorure de sodium	2,34 mg	Agent de tonicité
Histidine	3,10 mg	Tampon
Saccharose	10 mg	Agent stabilisant
Mannitol	25 mg	Agent gonflant
Polysorbate 80	0,05 mg	Surfactant

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : nonacog bêta pégol

Nom chimique : facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé

Formule moléculaire : C₂₀₄₁ H₃₁₁₄ N₅₅₈ O₆₄₁ S₂₅

Masse moléculaire : 98 kDa

Propriétés physicochimiques :

Aspect, couleur, état physique	La substance pharmaceutique, c'est-à-dire le nonacog bêta pégol purifié, est contenue dans une solution. La solution est limpide et incolore à jaune pâle.
Solubilité	L'aspect physique de la substance médicamenteuse nommée nonacog bêta pégol (évaluée à des concentrations de 2 à 10 mg/mL) est celui d'une solution.
Solubilité aqueuse en fonction du pH	Aucun précipité visible n'est observé à un pH de 2,7 à 10,2. Toutefois, on peut détecter une agrégation à un pH inférieur à 5,5 et supérieur à 8,9.
Valeur du pI	Le point isoélectrique (pI) du nonacog bêta pégol est d'environ 5,5.

Caractéristiques du produit

Le nonacog bêta pégol est un facteur IX humain recombinant pégylé. La molécule est formée d'un domaine gamma-carboxylé (Gla), de deux domaines ressemblant à l'EGF (*epidermal growth factor*, ou facteur de croissance épidermique), d'un peptide d'activation (qui est clivé à partir du nonacog bêta pégol pendant l'activation) et d'un domaine protéase (voir la figure 2-1).

Le facteur IX recombinant (rFIX) est un produit intermédiaire obtenu lors de la fabrication du nonacog bêta pégol. Le rFIX est fabriqué dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Les modifications post-traductionnelles comprennent des ponts disulfures, la γ -carboxylation, la glycosylation, la sulfatation et l'hydroxylation.

Pour fabriquer le nonacog bêta pégol, un PEG de 40 kDa est lié par covalence aux glucides à liaison N (sites de liaison : Asn157, Asn167) à l'aide d'un lieur. Les deux sites de pégylation possibles dans la molécule de rFIX (Asn157 et Asn167) se trouvent dans le peptide d'activation.

Le nonacog bêta pégol a un profil de pégylation dont la forme principale est le rFIX monopégylé (environ 80 %) et les formes secondaires sont le rFIX dipégylé et le rFIX tripégylé, ainsi que le rFIX non pégylé. En ce qui concerne le nonacog bêta pégol monopégylé, la distribution entre les deux sites de pégylation possibles (Asn157 et Asn167) est à peu près égale.

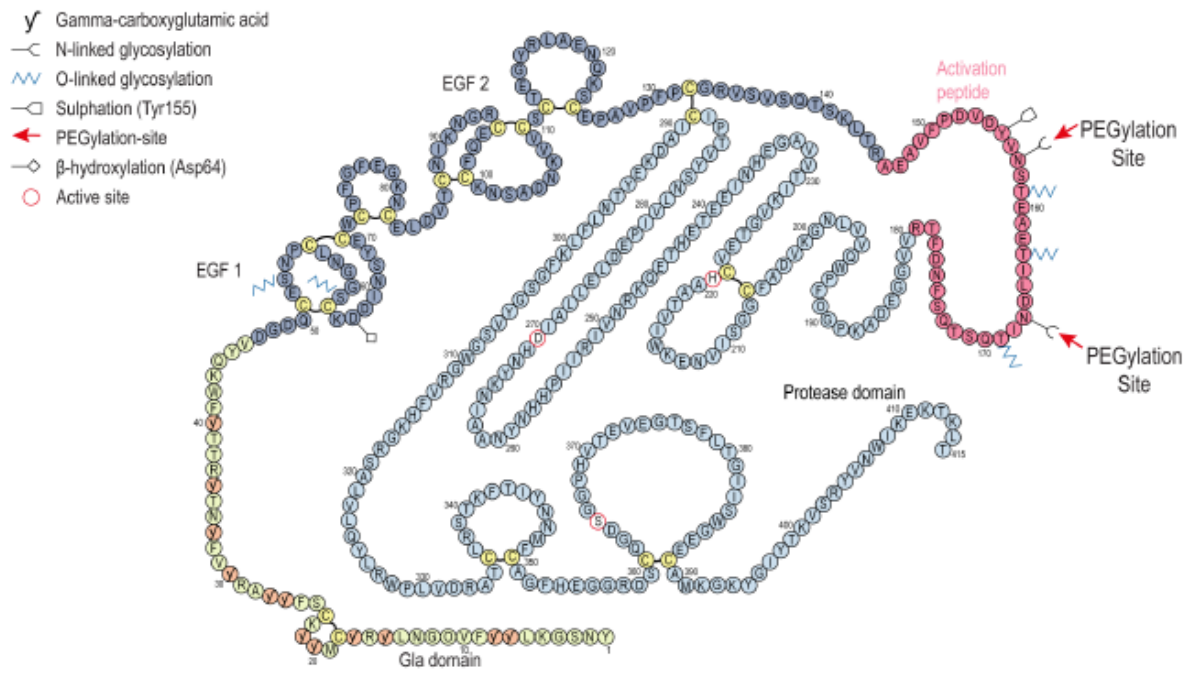


Figure 2-1 : Structure du nonacog bêta pégol, qui montre sa séquence d'acides aminés, ses ponts disulfures et ses modifications post-traductionnelles

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais menés auprès de patients atteints d'hémophilie B ayant déjà été traités

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée ^{a)}	Sujets de l'essai (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Essai 3747 Essai pivot	Essai multicentrique, à simple insu ^b , non contrôlé et avec répartition aléatoire, visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du produit dans la prophylaxie de routine et le traitement des saignements. Trois groupes de traitement : prophylaxie par 10 ou 40 UI/kg une fois par semaine pendant 52 semaines (patients répartis aléatoirement), ou traitement au besoin pendant 28 semaines.	<u>Prophylaxie :</u> 10 ou 40 UI/kg une fois par semaine. <u>Traitement des saignements :</u> Saignements légers ou modérés traités par une ou plusieurs injections de 40 UI/kg; saignements graves traités par 80 UI/kg.	74 patients adolescents et adultes déjà traités - Prophylaxie : 59 - Traitement au besoin : 15 Pharmacocinétique : 16 patients déjà traités	Moyenne = 31 ans Intervalle = 13 à 65 ans	Hommes
Essai 3773 Essai en situation d'intervention chirurgicale	Essai multicentrique, ouvert et non contrôlé, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du produit lors d'interventions chirurgicales majeures.	<u>Avant l'intervention chirurgicale :</u> 80 UI/kg le jour de l'intervention. <u>Après l'intervention chirurgicale :</u> On recommande d'administrer 2 doses de 40 UI/kg au cours des 6 premiers jours suivant l'intervention.	13 patients adolescents et adultes déjà traités	Moyenne = 38 ans Intervalle = 15 à 56 ans	Hommes

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée ^{a)}	Sujets de l'essai (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Essai 3775 Essai de prolongation des essais 3747 et 3773	<p>Essai multicentrique, ouvert et non contrôlé, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme du produit dans la prophylaxie de routine et le traitement des saignements.</p> <p>Quatre groupes de traitement : prophylaxie par 10 ou 40 UI/kg une fois par semaine, ou prophylaxie par 80 UI/kg une fois toutes les deux semaines, ou traitement au besoin.</p> <p>Les patients étaient libres de choisir parmi les groupes de traitement disponibles, et ils pouvaient passer d'un groupe de traitement à un autre pendant l'essai.</p>	<p><u>Prophylaxie :</u> 10 ou 40 UI/kg une fois par semaine, ou 80 UI/kg une fois toutes les deux semaines.</p> <p><u>Traitement des saignements :</u> Saignements légers ou modérés traités par une ou plusieurs injections de 40 UI/kg; saignements graves traités par 80 UI/kg.</p>	71 patients adolescents et adultes déjà traités - Prophylaxie au départ : 66 - Traitement au besoin au départ : 5	<p>Moyenne = 32 ans</p> <p>Intervalle = 14 à 66 ans</p>	Hommes
Essai 3774 Essai mené chez les enfants	<p>Essai multicentrique, ouvert et non contrôlé, visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du produit dans la prophylaxie de routine et le traitement des saignements intercurrents.</p> <p>L'essai comportait une phase principale de 52 semaines suivie d'une phase de prolongation. Un groupe de traitement recevant une prophylaxie par 40 UI/kg une fois par semaine.</p>	<p><u>Prophylaxie :</u> 40 UI/kg une fois par semaine.</p> <p><u>Traitement des saignements :</u> Saignements légers ou modérés traités par une ou plusieurs injections de 40 UI/kg; saignements graves traités par 80 UI/kg.</p>	<p>25 patients pédiatriques déjà traités</p> <p>Pharmacocinétique : 25 patients déjà traités.</p> <p>22 patients déjà traités sont passés à la phase de prolongation de l'essai.</p>	<p>Moyenne = 6,5 ans</p> <p>Intervalle = 1 à 12 ans</p>	Hommes

a) Des doses additionnelles pouvaient être administrées pour le traitement des saignements, à la discrétion de l'investigateur.

b) Vu que l'essai était mené à simple insu, les patients sous prophylaxie ne savaient pas à quel groupe ils avaient été

affectés aléatoirement (prophylaxie par 10 UI/kg une fois par semaine, ou prophylaxie par 40 UI/kg une fois par semaine). Les détails de la répartition aléatoire n'ont pas été communiqués à l'investigateur. Par contre, comme il pouvait mesurer le taux d'activité du FIX pendant l'essai, l'investigateur pouvait possiblement découvrir la répartition des patients.

Résultats de l'étude

Le programme d'essais cliniques terminé comprenait un essai de phase I et quatre essais de phase III multicentriques et non contrôlés. L'objectif des essais de phase III était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de REBINYN® dans la prophylaxie de routine, la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques, et la prise en charge périopératoire chez les patients de sexe masculin atteints d'hémophilie B ayant déjà été traités (activité du facteur IX $\leq 2\%$). Les patients déjà traités ont été définis comme des patients recevant un traitement par d'autres produits à base de facteur IX pendant ≥ 150 jours d'exposition (adolescents et adultes) ou ≥ 50 jours d'exposition (enfants). Dans tous les essais, les critères d'exclusion clés comprenaient les suivants : hypersensibilité connue ou soupçonnée au produit à l'essai ou à des produits connexes, antécédents connus d'inhibiteurs du facteur IX ou taux actuel d'inhibiteurs $\geq 0,6$ UB, infection par le VIH avec une charge virale $\geq 400\,000$ copies/mL ou nombre de lymphocytes CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$, autres troubles de la coagulation congénitaux ou acquis, accident thromboembolique artériel antérieur, et prise d'immunomodulateurs ou de médicaments chimiothérapeutiques.

L'évaluation de l'efficacité portait sur 105 sujets : 62 adultes (âgés de 18 à 65 ans), 18 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et 25 enfants (âgés de 1 à 12 ans).

Essai pivot : L'essai pivot portait sur 74 patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et adultes (âgés de 18 à 65 ans) déjà traités. L'essai comportait un groupe recevant le traitement au besoin en mode ouvert pendant environ 28 semaines et deux groupes sous prophylaxie. Les patients ont été répartis aléatoirement, en simple insu, pour recevoir 10 UI/kg ou 40 UI/kg une fois par semaine pendant environ 52 semaines.

Essai de prolongation : Soixante et onze sujets de l'essai pivot et de l'essai en situation d'intervention chirurgicale ont poursuivi la prophylaxie ou le traitement au besoin par REBINYN® dans le cadre d'un essai de prolongation ouvert, avec la possibilité de passer d'un schéma à un autre.

Essai mené chez les enfants : La phase principale de l'essai mené chez les enfants portait sur 25 patients pédiatriques déjà traités (âgés de 1 à 12 ans), qui ont reçu une prophylaxie par REBINYN® à 40 UI/kg une fois par semaine pendant environ 52 semaines.

Essai en situation d'intervention chirurgicale : L'essai en situation d'intervention chirurgicale portait sur 13 patients adolescents et adultes déjà traités, qui ont reçu une injection de REBINYN® à 80 UI/kg le jour même d'une intervention chirurgicale majeure et des injections de 40 UI/kg pour un maximum de 3 semaines après l'intervention, à la discrétion de l'investigateur.

Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques

Dans le cadre du programme clinique mené auprès de patients déjà traités, on a signalé un total de 597 épisodes hémorragiques chez 79 sujets sur 105. Les épisodes hémorragiques mineurs ou modérés ont été traités par REBINYN® à 40 UI/kg et les saignements majeurs ont été traités par

80 UI/kg, avec des doses additionnelles de 40 UI/kg au besoin. La dose médiane utilisée pour traiter un épisode hémorragique était de 42,3 UI/kg.

Une évaluation globale de l'efficacité a été effectuée par le patient (dans le cas d'un traitement à domicile) ou par l'investigateur du centre de l'étude (dans le cas d'un traitement administré sous surveillance médicale) à l'aide d'une échelle de 4 points (réponse excellente, satisfaisante, moyenne ou médiocre). D'après les données regroupées de tous les essais, le taux de réussite global (défini comme une réponse excellente ou satisfaisante) du traitement des épisodes hémorragiques était de 93,2 % (551 épisodes sur 591).

Le taux de réussite du traitement des épisodes hémorragiques, ainsi que la dose nécessaire pour les traiter étaient indépendants du lieu du saignement. Le taux de réussite du traitement des épisodes hémorragiques était aussi indépendant du fait qu'il s'agissait d'un saignement traumatique ou spontané.

Tableau 2-1 : Efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques

Nouveaux épisodes hémorragiques		n = 597				
Nombre d'injections nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques						
1 injection		521 (87,3 %)				
2 injections		60 (10,1 %)				
3 injections		8 (1,3 %)				
> 3 injections		8 (1,3 %)				
Dose médiane par injection (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)		42,0 (20,3; 94,0)				
Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)		42,3 (20,3; 444,7)				
	Nombre de saignements traités	Excellente	Bonne	Modérée	Faible	Non consignée
Gravité des saignements						
Légers ou modérés	594	199 (33,5 %)	349 (58,8 %)	33 (5,6 %)	7 (1,2 %)	6 (1,0 %)
Graves	1	1 (100,0 %)	–	–	–	–
Gravité non consignée	2	1 (50 %)	1 (50 %)	–	–	–
Type de saignements						
Épisodes hémorragiques spontanés	369	111 (30,1 %)	225 (61,0 %)	26 (7,0 %)	4 (1,1 %)	3 (0,8 %)
Épisodes hémorragiques traumatiques	215	84 (39,1 %)	118 (54,9 %)	7 (3,3 %)	3 (1,4 %)	3 (1,4 %)
Après une intervention chirurgicale majeure	4	–	4 (100,0 %)	–	–	–
Après une intervention chirurgicale mineure	3	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	–	–	–
Autre	6	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	–	–	–
Lieu du saignement						
Appareil digestif	1	1 (100,0 %)	–	–	–	–
Appareil génito-urinaire	8	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	–	–	–
Articulations	434	128 (29,5 %)	270 (62,2 %)	27 (6,2 %)	5 (1,2 %)	4 (0,9 %)
Bouche/gencives/nez	18	9 (50 %)	7 (38,9 %)	2 (11,1 %)	–	–
Muqueuses	7	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	–	–	–
Muscles/appareil musculaire	67	29 (43,3 %)	36 (53,7 %)	2 (3,0 %)	–	–
Peau ou tissus mous	14	6 (42,9 %)	7 (50,0 %)	1 (7,1 %)	–	–
Tissu sous-cutané	9	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	–	1 (11,1 %)	–
Autre	13	7 (53,8 %)	5 (38,5 %)	–	–	1 (7,7 %)
Lieu inconnu	26	8 (30,8 %)	15 (57,7 %)	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)

Dans l'essai pivot mené auprès de sujets adolescents et adultes, on a noté 70 épisodes hémorragiques intercurrents chez 16 sujets sur 29 dans le groupe sous prophylaxie par 40 UI/kg. Le taux de réussite global du traitement des saignements intercurrents était de 97,1 % (67 saignements évalués sur 69). Au total, 69 épisodes hémorragiques sur 70 (98,6 %) ont été

traités par une injection.

Dans le groupe de traitement au besoin, on a noté 143 épisodes hémorragiques chez 14 sujets sur 15. Le taux de réussite global était de 95,1 % (135 saignements évalués sur 142). Au total, 120 épisodes hémorragiques sur 143 (83,9 %) ont été traités par une injection, et 20 épisodes (14,0 %) ont été traités par deux injections.

Parmi les 34 patients pédiatriques déjà traités (âgés de 1 à 17 ans), 28 ont reçu REBINYN® pour traiter 137 épisodes hémorragiques. Les résultats sont présentés dans le tableau 2-2.

Tableau 2-2 : Efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les patients pédiatriques

Nouveaux épisodes hémorragiques		n = 137				
Nombre d'injections nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques						
1 injection		114 (83,2 %)				
2 injections		17 (12,4 %)				
3 injections		4 (2,9 %)				
> 3 injections		2 (1,5 %)				
Dose médiane par injection (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)		42,4 (20,3; 86,8)				
Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)		42,7 (20,3; 217,0)				
	Nombre de saignements traités	Excellente	Bonne	Modérée	Faible	Non consignée
Gravité des saignements						
Légers ou modérés*	137	51 (37,2 %)	79 (57,7 %)	5 (3,6 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Type de saignements						
Épisodes hémorragiques spontanés	58	12 (20,7 %)	41 (70,7 %)	4 (6,9 %)	–	1 (1,7 %)
Épisodes hémorragiques traumatiques	74	34 (45,9 %)	38 (51,4 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	–
Autre	5	5 (100,0 %)	–	–	–	–
Lieu du saignement						
Appareil digestif	1	1 (100 %)	–	–	–	–
Appareil génito-urinaire	4	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	–	–	–
Articulations	68	20 (29,4 %)	43 (63,2 %)	5 (7,4 %)	–	–
Muqueuses	7	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	–	–	–
Muscles/appareil musculaire	22	9 (40,9 %)	13 (59,1 %)	–	–	–
Peau ou tissus mous	6	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	–	–	–
Tissu sous-cutané	9	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	–	1 (11,1 %)	–
Autre	7	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	–	–	–
Lieu inconnu	13	1 (7,7 %)	11 (84,6 %)	–	–	1 (7,7 %)

* Tous les saignements ont été d'intensité légère ou modérée

Prophylaxie de routine

Dans la phase principale de l'essai mené auprès d'enfants et dans l'essai pivot mené auprès d'adolescents et d'adultes, on a pu déterminer la fréquence annualisée des saignements chez les sujets ayant reçu une prophylaxie par REBINYN[®]. Cette fréquence est résumée dans le tableau 2-3.

Tableau 2-3 : Fréquence annualisée des saignements chez les patients ayant reçu une dose prophylactique de 40 UI/kg une fois par semaine (médiane [min; max])

	Patients déjà traités (facteur IX < 2 %)				
	≤ 6 ans n = 12	7 à 12 ans n = 13	13 à 17 ans n = 9	18 à 65 ans n = 20	Tous les patients 1 à 65 ans n = 54
Fréquence annualisée des saignements spontanés	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 4,11)	0,00 (0,00; 0,97)	0,00 (0,00; 37,78)	0,00 (0,00; 37,78)
Fréquence annualisée des saignements traumatiques	0,00 (0,00; 2,45)	0,68 (0,00; 4,88)	1,93 (0,00; 6,76)	0,00 (0,00; 5,33)	0,00 (0,00; 6,76)
Fréquence annualisée des saignements articulaires	0,00 (0,00; 0,98)	0,68 (0,00; 2,74)	0,97 (0,00; 3,87)	0,51 (0,00; 37,78)	0,00 (0,00; 37,78)
Fréquence annualisée des saignements globaux	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	1,93 (0,00; 6,76)	1,03 (0,00; 37,78)	1,03 (0,00; 37,78)

L'essai pivot comprenait une évaluation des saignements dans les articulations ciblées (définies comme des articulations ayant présenté 3 saignements ou plus en 6 mois). Au début de l'essai, on a noté 24 articulations ciblées chez 15 sujets du groupe recevant la dose de 40 UI/kg. Pendant l'essai, aucun saignement n'a été observé dans les articulations ciblées de 10 de ces sujets (66,7 %). Le nombre d'articulations ciblées sans saignement était de 17 (70,8 %).

Prise en charge périopératoire

Lors d'un essai consacré aux interventions chirurgicales, l'analyse de l'efficacité de REBINYN[®] dans la prise en charge périopératoire portait sur 11 interventions chirurgicales majeures, qui ont été effectuées chez 11 patients adultes et adolescents déjà traités. Les interventions comprenaient 9 opérations orthopédiques et 2 opérations dans la cavité buccale. Les patients ont reçu 1 injection préopératoire de REBINYN[®] à 80 UI/kg le jour de l'intervention et des injections de 40 UI/kg après l'intervention.

L'effet hémostatique peropératoire a été évalué sur une échelle de quatre points (effet excellent, satisfaisant, moyen ou médiocre). L'effet hémostatique peropératoire a été évalué comme étant excellent ou satisfaisant pour les 11 interventions, ce qui donne un taux de réussite de 100 %. Une dose de REBINYN® à 80 UI/kg administrée avant l'intervention était efficace : aucun patient n'a eu besoin de doses additionnelles le jour de l'intervention. Au cours de la période qui a suivi les interventions (jours 1 à 6 et jours 7 à 13), le nombre médian de doses supplémentaires administrées (doses de 40 UI/kg) était de 2,0 et de 1,5, respectivement. L'utilisation moyenne totale de REBINYN® pendant et après les interventions était de 236 UI/kg (intervalle : 81 à 460 UI/kg).

Trois autres interventions chirurgicales majeures et 18 interventions chirurgicales mineures ont été évaluées dans le cadre de l'essai de prolongation sur REBINYN® chez les patients déjà traités. L'effet hémostatique pendant les interventions majeures et mineures a été confirmé, avec un taux de réussite de 100 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Données précliniques sur l'innocuité

Lors des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des singes, du polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa a été détecté par coloration immunohistochimique dans les tissus conjonctifs et les cellules épithéliales des plexus choroïdes dans le cerveau (voir le tableau 2-4). Cette observation n'était associée à aucune lésion tissulaire ni aucun signe clinique anormal lors des études menées chez l'animal.

Lors des études sur la distribution et l'excrétion menées chez des souris et des rats, la fraction de polyéthylène glycol (40 kDa) de REBINYN® a été largement distribuée dans les organes, puis éliminée des organes et excrétée du plasma dans l'urine (42 à 56 %) et les selles (28 à 50 %).

Carcinogénicité, génotoxicité et toxicité sur la reproduction

Aucune étude de carcinogénicité, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction chez les animaux n'a été réalisée.

Un aperçu des études non cliniques relatives à la toxicité se trouve dans le tableau 2-4.

Tableau 2-4 : Aperçu des études de toxicité

Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats importants
Dose unique			
Dose unique – comparaison entre les groupes de la phase I et de la phase III [Étude 210259]	Rat Wistar	Dose i.v. unique de 200, 1 000 et 2 000 UI/kg	Les doses allant jusqu'à 2 000 UI/kg ont été bien tolérées. Aucun signe clinique et aucun résultat aux examens macroscopiques ou microscopiques. Aucune différence dans les résultats en hématologie, en biochimie clinique ou en histopathologie entre les niveaux de doses ou entre les groupes.
Doses répétées – Étude non pivot			
Doses répétées pendant 6 semaines [Étude 212143]	Rat <i>nude</i> (rnu)	Doses i.v. de 0, 40 et 1 200 UI/kg administrées deux fois par semaine	Aucun résultat aux examens macroscopiques ou histopathologiques liés au traitement. On a détecté du PEG dans le cytoplasme des cellules épithéliales des plexus choroïdes et dans les tissus conjonctifs des plexus choroïdes à la dose de 1 200 UI/kg deux fois par semaine. Cette observation n'était associée à aucune lésion tissulaire ni aucun signe clinique anormal.
Doses répétées pendant 13 semaines [Étude 208405]	Singes cynomolgus	Doses i.v. de 200 UI/kg administrées une fois par semaine	Des anticorps neutralisants ayant un effet sur l'exposition ont été détectés chez 6 animaux sur 8. On a observé des signes d'hémophilie acquise chez 4 animaux sur 6 présentant des anticorps. Aucun autre résultat aux examens macroscopiques ou microscopiques liés au traitement.
Doses répétées – Étude pivot			
Doses répétées pendant 26 semaines [Étude 212513]	Rat <i>nude</i> (rnu)	Doses i.v. de 0, 40, 150, 600 et 1 200 UI/kg administrées tous les 5 jours	Les doses de 40 à 1 200 UI/kg administrées tous les 5 jours ont été bien tolérées. On a observé une prolongation du temps de Quick liée au traitement; la valeur est redevenue normale lors du rétablissement. Aucune formation d'anticorps anti-médicament. On a détecté du PEG dans les petites vésicules du cytoplasme des cellules épithéliales des plexus choroïdes et dans les macrophages à l'intérieur des ganglions mésentériques à la dose de 1 200 UI/kg. Cette observation n'était associée à aucune lésion tissulaire ni aucun signe clinique anormal.
Doses répétées pendant 4 semaines [Étude 208260]	Singes cynomolgus	Doses i.v. de 0, 350, 1 300 et 3 750 UI/kg administrées une fois par semaine (5 doses au total)	On a observé de légers tremblements passagers chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. On a observé une prolongation du temps de Quick liée au traitement; la valeur est redevenue normale lors du rétablissement. Des anticorps anti-médicament ont été détectés pendant la période sans traitement. Une diminution du TCA (un effet pharmacologique prévu du FIX) a été observée après l'administration de la dose. À partir du jour 15, le nombre d'animaux présentant une prolongation du TCA > 38,1 secondes a

Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats importants
			augmenté de façon proportionnelle à la dose et au temps avant l'administration de la dose. Cette observation indiquait la formation d'anticorps neutralisants à réactivité croisée. Cinq animaux ayant reçu des doses élevées ont été sacrifiés prématurément en raison de signes de saignements et, parallèlement, d'une augmentation du TCA, ce qui indiquait l'apparition d'une hémophilie acquise. On a détecté du PEG dans les tissus conjonctifs des plexus choroïdes et dans le cytoplasme de quelques cellules épithéliales des plexus choroïdes à la dose de 1 300 ou de 3 750 UI/kg.
Génotoxicité	Étude non réalisée	S.O.	S.O.
Carcinogénicité	Étude non réalisée	S.O.	S.O.
Toxicité sur la reproduction et le développement	Étude non réalisée	S.O.	S.O.
Toxicité juvénile	Étude non réalisée	S.O.	S.O.
Tolérance locale			
Tolérance locale [Étude 210439]	Lapins	Dose i.v., intra-artérielle ou péri-veineuse unique de 0 ou 40 UI/kg	Des réactions cliniques locales (hémorragie/ecchymose et enflure) et microscopiques. Les réactions étaient plus prononcées après l'administration intra-artérielle.
Doses répétées pendant 26 semaines [Étude 212513]	Rat <i>nude</i> (rnu)	Doses i.v. de 0, 40, 150, 600 ou 1 200 UI/kg	Aucune réaction locale liée au traitement.
Doses répétées pendant 4 semaines [Étude 208260]	Singes cynomolgus	Doses i.v. de 0, 350, 1 300 ou 3 750 UI/kg	Aucune réaction locale liée au traitement.

RÉFÉRENCES

1. Bowyer AE *et al.* Measuring FIX activity of nonacog beta pegol, N9-GP, with commercially-available one-stage clotting and chromogenic assay kits: A two-center study. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(7):1428-35.
2. Carcao M *et al.* Nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated children with hemophilia B: results from an international, open-label, phase 3 trial. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(8):1521-9.
3. Chowdary *et al.* Health-related quality of life benefits in patients with hemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia* [Internet]. 2016 [consulté le 26 août 2016]; 22(4):e267-74. Disponible sur le site Web de : Pubmed.
4. Collins PW *et al.* Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(11):2305-12.
5. Collins PW *et al.* Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014; 124(26):3880-6.
6. Escobar M *et al.* Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia* [Internet]. 2016 [consulté le 26 août 2016]. Disponible sur le site Web de : Pubmed.
7. Negrier *et al.* Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood.* 2011; 118(10):2695-701.
8. Negrier C *et al.* Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. *Haemophilia.* 2016; 22(4):507-13.
9. Østergaard H. Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide. *Blood.* 2011; 118(8):2333-41.
10. Rasmussen CE *et al.* Evaluation of Nonacog Beta Pegol Long-term Safety in the Immune-deficient Rowett Nude Rat (CrI:NIH-Foxn1rnu). *Toxicol Pathol.* 2016; 44(5):726-37.
11. Rosén P *et al.* Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(7):1420-7.
12. Sørensen MH *et al.* Factor IX-deficient plasma spiked with N9-GP behaves similarly to N9-GP post-administration clinical samples in N9-GP ELISA and FIX activity assays. *Haemophilia.* 2015; 21(6):832-6.
13. Waters EK. Thrombin generation assay using factor XIa to measure factors VIII and IX and their glycoPEGylated derivatives is robust and sensitive. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(11):2041-52.
14. Young G *et al.* Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: a multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4). *Thrombosis Research.* 2016; 141:69-76.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

REBINYN®

Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre REBINYN® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur REBINYN®.

Pourquoi REBINYN® est-il utilisé?

REBINYN® est un produit qui contient le facteur IX de coagulation recombinant (pégylé). Le facteur IX est une protéine naturellement présente dans le sang qui aide à arrêter les saignements.

REBINYN® sert à traiter et à prévenir les saignements chez les patients atteints d'hémophilie B (aussi appelée « déficit congénital en facteur IX »).

Comment REBINYN® agit-il?

Chez les patients atteints d'hémophilie B, le facteur IX est manquant ou ne fonctionne pas correctement. REBINYN® remplace le facteur IX défectueux ou manquant et aide le sang à former des caillots au site du saignement. Lorsque vous présentez un saignement, REBINYN® est activé dans le sang pour former le facteur IX, qui est naturellement présent dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de REBINYN®?

Ingrédient médicamenteux : facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé

Ingrédients non médicamenteux : histidine, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose.

REBINYN® est offert sous les formes posologiques suivantes :

REBINYN® est offert en fioles à dose unique, qui renferment les teneurs nominales de 500, 1 000 ou 2 000 unités internationales (UI) par fiole. Une fois reconstituée avec le solvant fourni (solution à base d'histidine), la solution injectable préparée aura la concentration suivante :

Format de la fiole	Concentration approximative après reconstitution
500 UI	125 UI/mL
1 000 UI	250 UI/mL
2 000 UI	500 UI/mL

Chaque emballage de REBINYN® contient les éléments suivants : une fiole qui renferme une poudre blanche à blanc cassé; une seringue préremplie de 4 mL qui renferme une solution limpide et incolore; une tige de piston et un adaptateur de fiole.

N'utilisez pas REBINYN® si :

vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris aux protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REBINYN®, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des remèdes à base de plantes médicinales;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez, ou vous pensez être enceinte ou vous envisagez de le devenir.

Autres mises en garde à connaître :Réactions allergiques et apparition d'inhibiteurs

Il existe un risque très faible de réaction allergique grave et soudaine (p. ex. une réaction anaphylactique) à REBINYN®. Arrêtez l'injection et communiquez immédiatement avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital si vous présentez des signes précoces d'une réaction allergique (voir le tableau « Effets secondaires graves »).

Votre médecin pourrait devoir vous traiter rapidement pour ces réactions. Il pourrait aussi effectuer une analyse sanguine pour vérifier si vous avez développé des inhibiteurs du facteur IX (anticorps neutralisant l'activité du facteur IX) dirigés contre votre médicament, car l'apparition d'inhibiteurs peut coïncider avec une réaction allergique. Si vous présentez de tels anticorps, vous pourriez être plus à risque de subir une réaction allergique grave et soudaine (p. ex. une réaction anaphylactique) lors d'un traitement ultérieur par le facteur IX.

En raison du risque de réaction allergique avec le facteur IX, vos premières injections de REBINYN® doivent être administrées soit dans une clinique, soit en présence de professionnels de la santé dans un endroit où des soins médicaux adéquats peuvent être fournis en cas de réaction allergique.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si le saignement ne s'arrête pas comme prévu, ou si vous devez prendre des doses beaucoup plus importantes de REBINYN® pour arrêter un saignement. Votre médecin effectuera une analyse sanguine pour vérifier si vous avez développé des inhibiteurs (anticorps neutralisant l'activité du facteur IX) dirigés contre REBINYN®. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est le plus élevé chez les personnes qui n'ont jamais été traitées par des médicaments à base de facteur IX (c.-à-d. les jeunes enfants).

Caillots sanguins

Avisez votre médecin si l'une des situations suivantes s'applique à vous, car il existe un risque accru de formation de caillots sanguins pendant un traitement par REBINYN® :

- Vous avez récemment subi une intervention chirurgicale.
- Vous souffrez d'une autre maladie grave, comme une maladie du foie, une maladie du cœur ou un cancer.

Trouble rénal (syndrome néphrotique)

Les patients atteints d'hémophilie B, qui sont porteurs d'inhibiteurs du facteur IX et qui ont des antécédents de réactions allergiques, présentent un risque très faible de syndrome néphrotique (un trouble des reins) après l'administration de doses élevées de facteur IX.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec REBINYN® :

Il n'existe pas d'interactions connues entre REBINYN® et d'autres produits médicinaux.

Comment prendre REBINYN® :

Le traitement par REBINYN® doit être instauré par un médecin qui a de l'expérience dans les soins aux patients atteints d'hémophilie B. Utilisez toujours REBINYN® exactement comme votre médecin vous l'a expliqué. Consultez votre médecin si vous ne savez pas exactement comment utiliser REBINYN®.

REBINYN® s'administre sous forme d'injection dans une veine. Veuillez vous reporter à la fin du présent feuillet pour connaître les instructions sur la préparation et l'administration de REBINYN®.

Votre médecin calculera votre dose. La dose dépendra de votre poids et de la raison pour laquelle le médicament est utilisé.

Dose habituelle :

Prévention des saignements

La dose de REBINYN® est de 40 unités internationales (UI) par kilogramme de poids corporel. Le médicament s'administre par une injection toutes les semaines.

Traitement des saignements

La dose de REBINYN® est de 40 unités internationales (UI) par kilogramme de poids corporel. Selon le lieu et la gravité du saignement, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus élevée (80 UI par kilogramme) ou d'une ou plusieurs injections supplémentaires. Discutez avec votre médecin de la dose et du nombre d'injections dont vous avez besoin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

REBINYN® est uniquement indiqué chez les adultes (18 ans ou plus) pour la prévention des épisodes hémorragiques.

REBINYN® peut être utilisé chez les enfants et les adolescents pour la prévention des épisodes hémorragiques.

La dose chez les enfants et les adolescents est la même que celle chez les adultes.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de REBINYN[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, injectez-la dès que vous vous en apercevez. N'injectez pas une double dose pour compenser une dose oubliée. Administrez les injections suivantes comme prévu et poursuivez le traitement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.

Arrêt du traitement :

Si vous cessez d'utiliser REBINYN[®], vous pourriez ne plus être protégé contre les saignements ou un saignement en cours pourrait ne pas s'arrêter. Ne cessez pas d'utiliser REBINYN[®] sans en avoir parlé d'abord à votre médecin.

Quels sont les effets secondaires possibles de REBINYN[®]?

La liste des effets secondaires possibles de REBINYN[®] présentée plus bas n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Lisez aussi la section Mises en garde et précautions.

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés avec REBINYN[®] :

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Démangeaisons (prurit)
- Réactions cutanées au site d'injection

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques (hypersensibilité)

Effets secondaires dont la fréquence est inconnue (on ignore à quelle fréquence ils surviennent)

- Réactions anaphylactiques
- Anticorps neutralisant l'activité du médicament (inhibiteurs)

L'apparition d'inhibiteurs (anticorps neutralisant l'activité du médicament) a été associée à la survenue de réactions allergiques graves et soudaines (p. ex. une réaction anaphylactique).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique (réaction anaphylactique) : Difficulté à avaler ou à respirer; essoufflement ou respiration sifflante; oppression thoracique; rougeur et/ou enflure des lèvres, de la langue, du visage ou des mains; éruption cutanée, urticaire, papules œdémateuses ou démangeaisons généralisées; peau pâle et froide, rythme cardiaque rapide et/ou étourdissements (faible tension artérielle)		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

Conservation :

Conservez REBINYN[®] hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas REBINYN[®] après la date de péremption indiquée sur les étiquettes qui figurent sur la boîte, la fiole, l'adaptateur de fiole et la seringue préremplie. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

La poudre dans la fiole est blanche à blanc cassé. N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.

Avant la reconstitution

Conservez le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Ne le congélez pas.

Les fioles de REBINYN[®] peuvent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à la date de péremption, ou à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une seule période ne dépassant pas 6 mois.

Si vous décidez de conserver REBINYN[®] à la température ambiante :

- Notez sur la boîte la date à laquelle le produit a été sorti du réfrigérateur.
- N'utilisez pas le produit 6 mois après cette date ou après la date de péremption indiquée sur la boîte, selon la première éventualité.
- Ne remettez pas le produit au réfrigérateur une fois qu'il a été conservé à la température ambiante.

Après la reconstitution

REBINYN[®] doit être administré immédiatement après que vous l'avez reconstitué. Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution REBINYN[®] reconstituée, elle doit être utilisée dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) et dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conservez le produit reconstitué dans la fiole. S'il n'est pas administré immédiatement, le médicament pourrait devenir contaminé et causer des infections.

La solution reconstituée sera limpide et incolore. N'administrez pas la solution reconstituée si vous remarquez des particules visibles ou un changement de couleur.

Pour en savoir davantage au sujet de REBINYN[®] :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](http://www.webde.santé.ca); le site du fabricant (<http://www.novonordisk.ca>), ou en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc. au : 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

REBINYN[®] est une marque déposée de Novo Nordisk Health Care AG utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

MixPro[®] est une marque déposée de Novo Nordisk A/S utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2017 Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 29 novembre 2017

DIRECTIVES D'UTILISATION DE REBINYN®

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES SUIVANTES AVANT D'UTILISER REBINYN®.

REBINYN® se présente sous forme de poudre. Avant de l'injecter (administrer), il faut le reconstituer avec le solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution à base d'histidine. La solution REBINYN® reconstituée doit être injectée dans une veine (injection intraveineuse [i.v.]). Le matériel contenu dans l'emballage est conçu pour reconstituer et injecter REBINYN®.

Vous aurez aussi besoin d'un ensemble de perfusion (tubulure et aiguille à ailettes), de tampons stériles imbibés d'alcool, de tampons de gaze et de pansements. Ces articles ne sont pas contenus dans l'emballage de REBINYN®.

N'utilisez pas le matériel avant que votre médecin ou votre infirmière vous ait montré comment.

Lavez-vous toujours les mains et assurez-vous que tout soit propre autour de vous.

Quand vous préparez un médicament et l'injectez directement dans une veine, il est important d'**employer une technique aseptique (propre et sans microbes)**. Une technique inappropriée peut introduire des microbes infectieux dans le sang.

N'ouvrez pas l'emballage avant d'être prêt à utiliser le matériel.

N'utilisez pas le matériel s'il a été échappé ou s'il est endommagé. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.

N'utilisez pas le matériel après la date de péremption. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage. La date de péremption est imprimée sur la boîte, la fiole, l'adaptateur de fiole et la seringue préremplie.

N'utilisez pas le matériel si vous pensez qu'il est contaminé. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.

Ne jetez rien avant d'avoir injecté la solution reconstituée.

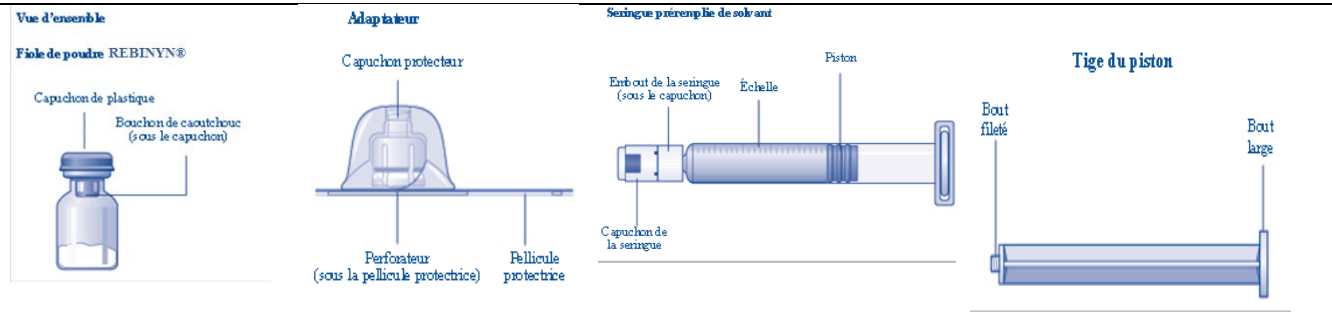
Le matériel est conçu pour être utilisé une seule fois.

Contenu

L'emballage contient :

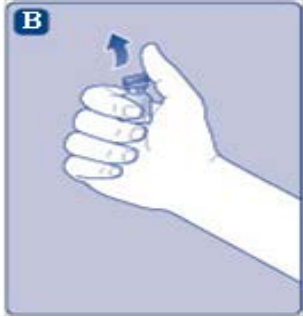


- 1 fiole de poudre REBINYN®
- 1 adaptateur de fiole
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 tige de piston (placée sous la seringue)

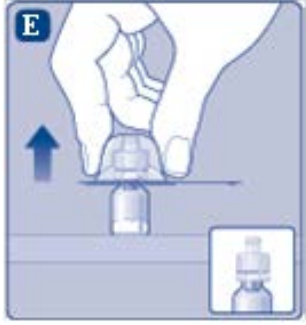
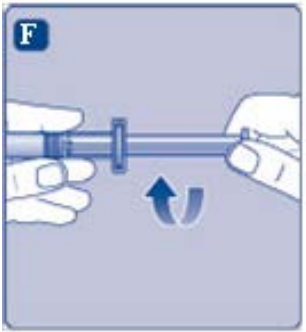


La seringue préremplie de solvant et l'adaptateur de fiole stérile forment un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro®.





1. Préparation de la fiole et de la seringue

<p>Étape A</p>		<p>Sortez le nombre d'emballages de REBINYN® dont vous avez besoin.</p> <p>Vérifiez la date de péremption.</p> <p>Vérifiez le nom, la teneur et la couleur de l'emballage pour vous assurer qu'il contient le bon produit.</p> <p>Lavez-vous les mains et essuyez-les bien avec une serviette propre ou laissez-les sécher à l'air.</p> <p>Sortez la fiole, l'adaptateur de fiole et la seringue préremplie de la boîte. Laissez la tige du piston dans la boîte, sans y toucher.</p> <p>Réchauffez la fiole et la seringue préremplie jusqu'à la température ambiante en les tenant dans vos mains jusqu'à ce qu'elles soient aussi chaudes que vos mains.</p> <p>N'utilisez pas une autre méthode pour réchauffer la fiole ou la seringue préremplie.</p>
-----------------------	--	--

<p>Étape B</p>		<p>Retirez le capuchon en plastique de la fiole. Si le capuchon en plastique est mal fixé ou absent, n'utilisez pas la fiole.</p> <p>Pour vous assurer que le bouchon en caoutchouc est le plus stérile possible, essuyez-le avec un tampon stérile imbibé d'alcool et laissez-le sécher à l'air pendant quelques secondes avant l'utilisation.</p> <p>Ne touchez pas au bouchon en caoutchouc avec vos doigts, car vous pourriez le contaminer.</p>
<p>2. Fixation de l'adaptateur de fiole</p>		
<p>Étape C</p>		<p>Enlevez la pellicule protectrice de l'adaptateur de fiole.</p> <p>Si la pellicule protectrice n'est pas parfaitement scellée ou si elle est déchirée, n'utilisez pas l'adaptateur de fiole.</p> <p>Ne sortez pas l'adaptateur de son capuchon protecteur avec vos doigts. Si vous touchez au perforateur de l'adaptateur, vous risquez de le contaminer.</p>
<p>Étape D</p>		<p>Placez la fiole sur une surface solide et plate.</p> <p>Retournez le capuchon protecteur et fixez l'adaptateur à la fiole en poussant.</p> <p>Une fois l'adaptateur fixé, ne l'enlevez pas de la fiole.</p>

<p>Étape E</p>		<p>Pressez légèrement le capuchon protecteur avec le pouce et l'index, comme illustré.</p> <p>Retirez le capuchon protecteur de l'adaptateur.</p> <p>N'enlevez pas l'adaptateur de la fiole quand vous retirez le capuchon protecteur.</p>
3. Fixation de la tige du piston et de la seringue		
<p>Étape F</p>		<p>Prenez la tige du piston par son bout large et sortez-la de la boîte. Ne touchez pas aux côtés ni au bout fileté de la tige du piston. Si vous y touchez, vous risquez de les contaminer.</p> <p>Fixez immédiatement la tige au piston qui se trouve à l'intérieur de la seringue préremplie, en tournant la tige dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</p>
<p>Étape G</p>		<p>Retirez le capuchon de la seringue préremplie en le pliant vers le bas jusqu'à ce qu'il se brise à la perforation.</p> <p>Ne touchez pas à l'embout de la seringue sous le capuchon. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p> <p>Si le capuchon de la seringue est mal fixé ou absent, n'utilisez pas la seringue préremplie.</p>
<p>Étape H</p>		<p>Vissez fermement la seringue préremplie à l'adaptateur de fiole jusqu'à ce que vous sentiez une résistance</p>

4. Reconstitution de la poudre avec le solvant

Étape I		<p>Tenez la seringue préremplie légèrement inclinée de façon que la fiole soit vers le bas.</p> <p>Appuyez sur la tige du piston pour injecter tout le solvant dans la fiole.</p>
Étape J		<p>En tenant la tige du piston enfoncée, faites tourner la fiole doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute.</p> <p>N'agitez pas la fiole afin d'éviter la formation de mousse.</p> <p>Vérifiez la solution reconstituée.</p> <p>Elle doit être limpide, incolore et exempte de particules qui sont clairement visibles. Si vous voyez des particules ou une couleur anormale, ne l'utilisez pas.</p> <p>Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.</p>

Il est recommandé d'utiliser REBINYN[®] immédiatement après la reconstitution. Sinon, le médicament pourrait devenir contaminé et causer des infections.



Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution REBINYN[®] reconstituée, elle doit être utilisée dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) et dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conservez le produit reconstitué dans la fiole.

Ne congelez pas la solution REBINYN[®] reconstituée et ne la conservez pas dans une seringue.

Protégez la solution REBINYN[®] reconstituée de la lumière directe.



Si votre dose nécessite plus d'une fiole, répétez les étapes A à J avec des fioles, des adaptateurs et des seringues préremplies supplémentaires jusqu'à ce que vous ayez la dose nécessaire.

<p>Étape K</p>		<p>Tenez la tige du piston complètement enfoncée.</p> <p>Tournez la seringue et la fiole à l'envers.</p> <p>Arrêtez de pousser sur la tige du piston et laissez-la sortir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue.</p> <p>Tirez la tige du piston légèrement vers le bas pour aspirer la solution reconstituée dans la seringue.</p> <p>Si vous n'avez besoin que d'une partie de la solution reconstituée, utilisez l'échelle de la seringue pour voir combien de solution reconstituée vous aspirez, comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.</p> <p>Si, à un moment donné, il y a trop d'air dans la seringue, repoussez l'air dans la fiole.</p> <p>Tout en tenant la fiole à l'envers, tapotez doucement la seringue pour faire remonter les bulles d'air.</p> <p>Enfoncez la tige du piston lentement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulles d'air.</p>
<p>Étape L</p>		<p>Dévissez l'adaptateur et la fiole réunis de la seringue.</p> <p>Ne touchez pas à l'embout de la seringue. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer.</p>

5 Injection de la solution reconstituée

REBINYN[®] est maintenant prêt à être injecté dans une veine.

- Injectez la solution reconstituée comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière.
- Injectez-la lentement, sur une période de 1 à 4 minutes.
- Ne mélangez pas REBINYN[®] avec un autre médicament ou une autre solution pour perfusion intraveineuse.

Injection de REBINYN[®] au moyen d'un raccord sans aiguille pour cathéter intraveineux

Mise en garde : La seringue préremplie de solvant MixPro[®] est faite de verre et est conçue pour être compatible avec un raccord Luer Lock standard. Certains raccords sans aiguille qui ont un


perforateur interne sont incompatibles avec cette seringue préremplie. Une telle incompatibilité peut empêcher l'administration du médicament ou endommager le raccord sans aiguille.

Injection de la solution à l'aide d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC), comme un cathéter veineux central ou une chambre sous-cutanée :

- Employez une technique aseptique (propre et sans microbes). Suivez le mode d'emploi fourni avec le raccord et le DAVC et consultez votre médecin ou votre infirmière pour en assurer l'utilisation appropriée.
- L'injection du produit dans un DAVC peut nécessiter l'utilisation d'une seringue de plastique stérile de 10 mL pour aspirer la solution reconstituée. Ceci devrait être fait tout de suite après l'étape J.
- Si le DAVC a besoin d'être rincé avant ou après l'injection de REBINYN[®], utilisez une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

En cas de difficulté au moment de joindre la seringue préremplie de solvant histidine à un dispositif Luer Lock compatible, ou pour de plus amples renseignements, communiquez avec Novo Nordisk au 1-800-465-4334.

6. Mise au rebut

Étape M		<p>Après l'injection, jetez de façon sécuritaire toute la solution REBINYN[®] restante, la seringue et l'ensemble de perfusion, la fiole et l'adaptateur réunis, ainsi que les autres déchets conformément aux directives de votre professionnel de la santé.</p> <p>Ne les jetez pas dans les ordures ménagères ordinaires.</p>
--------------------	--	--

Ne démontez pas le matériel avant de le jeter.

Ne réutilisez pas le matériel.