

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

REBINYN®

Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé
nonacog bêta pégol

Poudre lyophilisée pour injection, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI/fiole, administration intraveineuse

Facteur IX de coagulation sanguine

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

Date d'approbation initiale :
29 novembre 2017

Date de révision :
22 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263051

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1. Enfants	4
1.2. Personnes âgées	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14
9.5 Interactions médicament-aliment	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	14

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	18
13.	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	18
14.	ESSAIS CLINIQUES	20
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	20
14.2	Résultats de l'étude	23
15.	MICROBIOLOGIE	32
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

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 prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire.

1.1. Enfants

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Rebinyn® ont été évaluées chez 43 patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans ayant déjà été traités (*previously treated patients*, PTP) dans le cadre de quatre essais cliniques. Au total, 12 d'entre eux étaient âgés de ≤ 6 ans, 13 étaient âgés de 7 à 12 ans et 18 étaient âgés de 13 à 17 ans (voir les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES). L'innocuité et l'efficacité potentielle ont été évaluées chez 50 patients n'ayant jamais été traités (*previously untreated patients*, PUP) (âgés de 0 à < 6 ans dans le cadre d'un essai (voir les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ESSAIS CLINIQUES)).

Les animaux juvéniles ayant reçu des doses répétées de Rebinyn® ont montré une distribution de PEG dans le plexus choroïde, l'hypophyse, les organes circumventriculaires et les motoneurones crâniens (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les taux de PEG dans ces tissus ont augmenté avec la dose et la durée de la dose (10 semaines), puis ont diminué après la période sans traitement de 13 semaines. Les implications cliniques éventuelles de ces résultats chez l'animal sont inconnues.

1.2. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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.

2. CONTRE-INDICATIONS

- Rebinyn® est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, voir la section 4 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Limites d'utilisation : Rebinyn® (facteur IX de coagulation [recombinant], pégylé) n'est pas indiqué pour l'induction de l'immunotolérance chez les patients atteints d'hémophilie B.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 chromométrique en un temps sélectionné et validé pour être utilisé avec Rebinyn® (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Surveillance et examens de laboratoire).

4.2 Dose recommandée et modification 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.

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

Type de saignement	Dose 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'iliopsoas, 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 2.

Tableau 2 : Posologie pour la prise en charge périopératoire

Type d'intervention chirurgicale	Dose 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.

4.3 Reconstitution

Tableau 3 : Reconstitution

Taille 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
3 000 UI/fiole	4 mL	750 UI/mL

Pour des instructions détaillées sur la préparation et l'administration de Rebinyn®, voir les RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT de la présente monographie de produit.

4.4 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 obtenir des instructions détaillées sur la façon d'administrer Rebinyn®, consultez la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT de la monographie de produit.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

Dans les essais cliniques, 6 patients sur 115 patients ayant déjà été traités ont signalé 7 événements de surdose. La dose variait de 53 UI/kg à 169 UI/kg. Dans les essais cliniques menés auprès de patients n'ayant jamais été traités, qui comprenaient 50 patients, aucun cas de surdosage n'a été signalé. Aucun symptôme associé à un surdosage (à une dose variant entre 53 UI/kg et 169 UI/kg) n'a été signalé.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection à teneur nominale de 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI/fiole	Chlorure de sodium, histidine, saccharose

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

Rebiny[®] est offert en teneurs de 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI/fiole.

Le solvant pour reconstitution de Rebiny[®] 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 Rebiny[®] contient 1 fiole de Rebiny[®] 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 Rebiny[®] contient :

- 1 fiole de verre de type I, contenant la poudre Rebiny[®], 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, Rebiny[®] 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	Stabilisant
Mannitol	25 mg	Agent gonflant
Polysorbate 80	0,05 mg	Surfactant

Rebiny[®] 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 exempt de particules visibles. La solution de 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI est limpide et incolore, tandis que la solution de 3 000 UI est limpide et incolore à jaune pâle. Rebiny[®] 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 Rebiny[®] est déterminée à l'aide d'un test chronométrique *in vitro* en un temps.

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 monopégylé. 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 144 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène 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 déceler 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.

Surveillance et tests de laboratoire

En raison de l'interférence du polyéthylène glycol (PEG) avec différents activateurs du TCA (c.-à-d. un réactif visant la détermination du temps de céphaline activée [TCA]) lors du test chromométrique en un temps, on recommande d'utiliser un test chromogénique (p. ex., Rox Factor IX ou Biophen) lorsque les patients doivent être surveillés. Si aucun dosage chromogénique n'est disponible, on recommande d'effectuer un test chromométrique en un temps avec un réactif du TCA (p. ex., Cephascreen, SynthAFax) validé pouvant être utilisé avec Rebinyn®. Les résultats du test chromométrique en un temps, pour les facteurs modifiés à longue durée d'action, sont connus pour être fortement dépendants du réactif du TCA et du standard de référence utilisés. La plupart des tests du facteur IX en un temps surestiment ou sous-estiment fortement l'activité réelle du facteur IX du N9-GP, et ne devraient pas être utilisés. Les tests en un temps qui utilisent le réactif d'activation à base d'acide ellagique SynthAFax™ ou le réactif d'activation à base de polyphénol Cephascreen® conviennent à la surveillance du traitement par Rebinyn®. Avec Rebinyn®, certains réactifs entraînent une sous-estimation (30 à 50 %) de l'activité du facteur IX, tandis que la plupart des réactifs à base de silice provoquent une forte surestimation (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 lorsqu'un test chromogénique ou un test chromométrique en un temps avec un réactif qualifié n'est pas disponible localement.

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.

Fonction rénale

Syndrome néphrotique : des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés après une tentative d'induction de l'immunotolérance chez des patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs du facteur IX et présentant des antécédents de réaction allergique. L'innocuité et l'efficacité de Rebinyn® employé pour induire une immunotolérance n'ont pas été établies.

État neurologique :

Les animaux juvéniles ayant reçu des doses répétées de Rebinyn® ont montré un dépôt de PEG dans le plexus choroïde, l'hypophyse, les organes circumventriculaires et les neurones moteurs crâniens (voir 7.1.3 Enfants et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les conséquences cliniques des résultats sur les animaux sont inconnues et aucun signal d'innocuité neurologique ou neurocognitive clinique n'est apparu. Dans les études cliniques, les enfants ont été suivis pendant jusqu'à 8 ans (voir 14.2 Résultats de l'étude) et n'ont présenté aucune déficience neurologique, cognitive ou développementale indésirable. Les professionnels de la santé doivent toujours surveiller les patients pour déceler toute déficience neurologique, cognitive ou développementale inhabituelle ou inattendue et signaler les réactions neurocognitives et neurologiques indésirables.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 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.

Prophylaxie de routine

L'inhibition du facteur IX (FIX) et une réaction anaphylactique ont été signalées chez des PUP. Des doses fixes ont été étudiées dans les essais cliniques et aucune modification posologique n'a été nécessaire

chez les patients pédiatriques en raison du niveau d'activité du FIX élevé même si la clairance ajustée au poids corporel était plus élevée chez les enfants que chez les sujets adultes.

Les animaux juvéniles ayant reçu des doses répétées de Rebinyn® ont montré un dépôt de PEG dans le plexus choroïde, l'hypophyse, les organes circumventriculaires et les neurones moteurs crâniens (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les implications cliniques éventuelles de ces résultats chez l'animal sont inconnues.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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 distribution de PEG dans les plexus choroïdes [voir la section **Error! Reference source not found.** TOXICOLOGIE NON CLINIQUE]. 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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. Les effets indésirables courants (incidence ≥ 1 %) signalés chez des patients n'ayant jamais été traités dans le cadre d'essais cliniques sur Rebinyn® étaient les suivants : éruption cutanée, inhibition du FIX, hypersensibilité, prurit, réaction au site d'injection et réaction anaphylactique.

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 la section 7 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 manifestera par une réponse clinique insuffisante ou une absence de réponse clinique; on recommande alors de communiquer avec un centre d'hémophilie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Pendant le programme de développement clinique, 115 patients de sexe masculin ayant déjà été traités ont reçu au moins une dose de Rebinyn® pour la prophylaxie de routine, le traitement d'épisodes hémorragiques, la prise en charge périopératoire et dans le cadre d'une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique. Au total, 15 167 injections ont été administrées sur une période médiane de 733 jours (intervalle : 29-2 951 jours), équivalente à 15 137 jours d'exposition et à 292 années-patients. Un total de 62 sujets (54 %) ont été traités pendant plus de 2 ans : 11 sujets de ≤ 6 ans (77 années-patients), 11 sujets de 7 à 12 ans (71 années-patients), 13 sujets de 13 à 17 ans (27 années-patients) et 27 sujets de 18 à 65 ans (56 années-patients).

Tableau 5 : Résumé des réactions indésirables au médicament signalées par ≥ 1 % des patients ayant déjà été traités

Classe de système ou d'organe	Effets indésirables	Rebinyn® n = 115 (%)	Catégorie de fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	4 (3,5)	Courant
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	1 (0,9)	Peu courant
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	3 (2,6)	Courant

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

Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, prospectif, non contrôlé et ouvert mené auprès de PUP, 50 patients ont reçu au moins une dose de Rebinyn®. Un PUP était défini comme un sujet n'ayant pas été préalablement traité ou exposé à des produits contenant du FIX pendant une période inférieure ou égale à 3 jours d'exposition (5 expositions antérieures à des composants sanguins étaient acceptables). Un total de 6 737 injections ont été administrées sur une période médiane de 996 jours (intervalle : 61-2 233 jours), soit l'équivalent de 6 709 jours d'exposition et de 142 années-patients. Au total, 32 PUP (64 %) (< 6 ans) ont été traités pendant plus de 2 ans (123 années-patients).

Les effets indésirables chez les patients n'ayant jamais été traités sont énumérées au tableau 6.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables signalés par ≥ 1 % des patients n'ayant jamais été traités

Classe de système ou d'organe	Effets indésirables	Rebinyn® n = 50 (%)	Catégorie de fréquence
Troubles sanguins et du système lymphatique	Inhibition du facteur IX	4 (8)	Courant
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Réaction au site d'injection	1 (2)	Courant
Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques	1 (2) 3 (6)	Courant Courant

	Hypersensibilité		
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	9 (18)	Très courant
	Prurit	2 (4)	Courant

Lors d'un essai en cours mené chez des patients n'ayant jamais été traités, on a signalé un cas de réaction anaphylactique 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée et aucune interaction entre Rebinyn® et d'autres produits médicaux n'a été signalée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 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.

10.3 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 PTP atteints d'hémophilie B (facteur IX $\leq 2\%$). Les échantillons de plasma ont été analysés au moyen du test chromométrique en un temps. Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre pour les adolescents et les adultes sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de Rebinyn® (40 UI/kg) à l'état d'équilibre chez les adolescents et les adultes (moyenne géométrique [CV])

Paramètre pharmacocinétique	13-17 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 _é) (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, adolescents et adultes PTP sont présentés par groupe d'âge dans le tableau 8.

Tableau 8 : 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	7-12 ans n = 13	13-17 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)

Paramètre pharmacocinétique	≤ 6 ans n = 12	7-12 ans n = 13	13-17 ans n = 3	≥ 18 ans n = 6
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 _é) (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. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire pour les enfants ni pour les adolescents lors des essais cliniques.

Les taux résiduels moyens à l'état d'équilibre, qui ont été estimés lors d'essais sur l'administration d'une dose hebdomadaire de 40 UI/kg, sont indiqués dans le tableau 9.

Tableau 9 : Moyenne des taux résiduels de facteur IX* à l'état d'équilibre pour Rebinyn® (40 UI/kg) par groupe d'âge

	≤ 6 ans n = 12	7-12 ans n = 13	13-17 ans n = 9	≥ 18 ans n = 20
Taux résiduels moyens estimés de facteur IX, 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)

* Taux résiduels de facteur IX = activité du facteur IX mesurée avant la dose hebdomadaire suivante (5 à 10 jours après l'administration de la dose) à l'état d'équilibre.

Dans l'essai mené chez des enfants PTP, les taux résiduels moyens de facteur IX à l'état d'équilibre se situaient dans l'intervalle de l'hémophilie légère, indépendamment du groupe d'âge.

L'activité du facteur IX après une injection de 80 UI/kg lors d'une intervention chirurgicale majeure est indiquée dans le tableau 10.

Tableau 10 : 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).

Dans l'essai pédiatrique mené chez des PUP enfants, les taux résiduels moyens à l'état d'équilibre ont également été mesurés et se situaient dans l'intervalle de l'hémophilie légère. Le taux résiduel moyen estimé à l'état d'équilibre était de 0,156 UI/mL chez les patients ≤ 6 ans.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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 médicamenteux 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.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : nonacog bêta pégol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀₄₁ H₃₁₁₄ N₅₅₈ O₆₄₁ S₂₅, 98 kDa

Formule de structure :

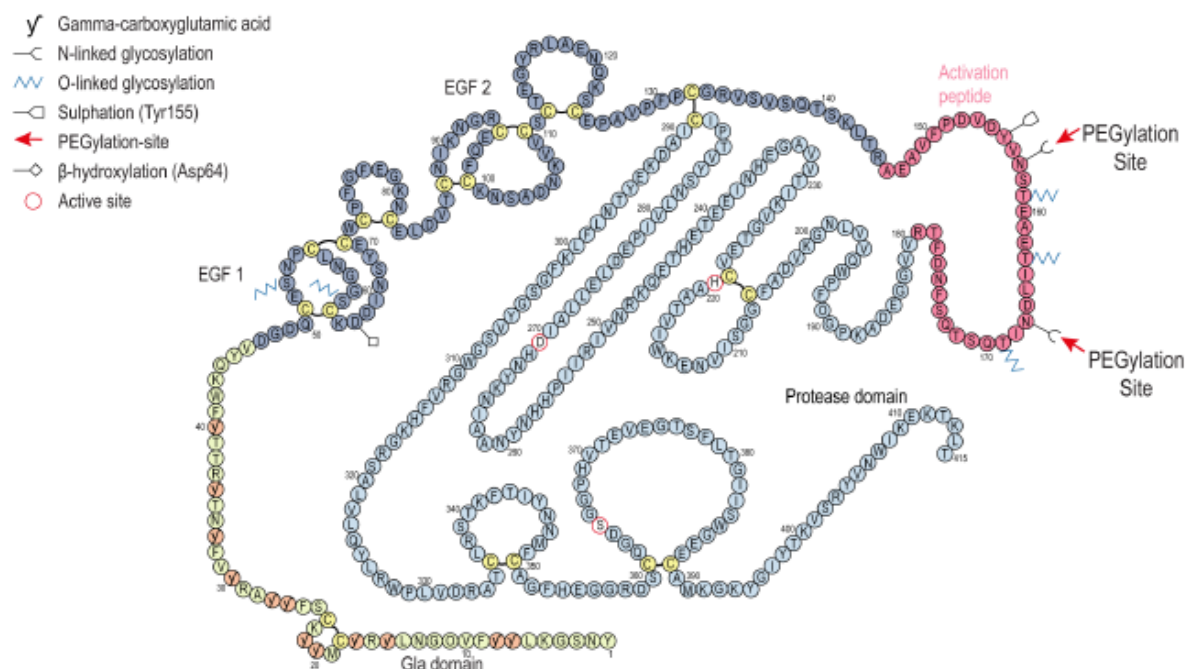


Figure 1 : Structure du nonacog bêta pégol, qui montre sa séquence d'acides aminés, ses ponts disulfures et ses modifications post-traductionnelles

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.

Norme pharmaceutique : interne

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 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.

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 11 : Données démographiques et plan des essais menés auprès de patients atteints d'hémophilie B ayant déjà été traités

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée ^a	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	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. Adolescent ou adulte au moment de l'inscription (de 13 à 65 ans). 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 adolescents ou adultes déjà traités – Prophylaxie : 59 – Traitement au besoin : 15 Pharmacocinétique : 16 patients déjà traités	Moyenne = 31 ans Tranche = de 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 pendant de 3 à 12 semaines. Adolescent ou adulte au moment de l'inscription (de 15 à 56 ans).	<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 adolescents ou adultes déjà traités	Moyenne = 38 ans Tranche = de 15 à 56 ans	Hommes

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée ^a	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Essai 3775 Essai de prolongation des essais 3747 et 3773	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. Adolescents ou adultes au moment de l'inscription (de 14 à 66 ans). 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. 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.	<u>Prophylaxie</u> : 10 ou 40 UI/kg une fois par semaine, ou 80 UI/kg une fois toutes les deux semaines. <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.	71 adolescents ou adultes déjà traités – Prophylaxie au départ : 66 – Traitement au besoin au départ : 5	Moyenne = 32 ans Tranche = de 14 à 66 ans	Hommes

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée ^a	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Essai 3774 Essai mené chez les enfants	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. Enfants de 0 à 12 ans au moment de l'inscription. L'essai comportait une phase principale de 52 semaines suivie d'une phase de prolongation d'une durée totale allant jusqu'à 10 ans. Un groupe de traitement recevant une prophylaxie par 40 UI/kg une fois par semaine.	<u>Prophylaxie</u> : 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.	25 enfants déjà traités Pharmacocinétique : 25 patients déjà traités. Au total, 22 patients déjà traités sont passés à la phase de prolongation de l'essai.	Moyenne = 6,5 ans Tranche = de 1 à 12 ans	Hommes

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée ^a	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Essai 3895 Essai mené chez des enfants – Patients jamais traités	Essai multicentrique, ouvert, non contrôlé, à un seul groupe (mais comprenant une période préprophylaxie facultative allant jusqu'à 20 jours d'exposition ou 24 mois) évaluant l'innocuité et l'efficacité de la prophylaxie de routine et du traitement des saignements intercurrents. Enfants de 0 à 6 ans au moment de l'inscription. L'essai comportait une phase principale d'une durée de 1 à 3 ans allant jusqu'à ≥ 50 jours d'exposition, suivie d'une phase de prolongation de 1 an allant jusqu'à ≥ 100 jours d'exposition et d'une période de fin d'essai allant jusqu'à 10 ans au total.	<u>Préprophylaxie :</u> <u>40 UI/kg sur demande ou intervalles plus longs qu'une fois par semaine</u> <u>Prophylaxie :</u> <u>40 UI/kg une fois par semaine</u> <u>Traitement des saignements :</u> les saignements légers et modérés ont été traités par une ou plusieurs injections de 40 UI/kg; les saignements graves ont été traités par 80 UI/kg.	50 enfants n'ayant jamais été traités – Préprophylaxie : 32 – Prophylaxie : 47	Moyenne = 0,8 an Tranche = de 0 à 5 ans	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. En revanche, comme il pouvait mesurer le taux d'activité du FIX pendant l'essai, l'investigateur pouvait possiblement découvrir la répartition des patients.

14.2 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. Les objectifs des essais de phase III étaient 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 enfants et adultes PTP atteints d'hémophilie B (activité du facteur IX ≤ 2 %). Un essai multicentrique, non contrôlé et ouvert a été mené pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Rebinyn® dans la prophylaxie de routine et le traitement des épisodes hémorragiques intercurrents chez des enfants PUP (< 6 ans) atteints d'hémophilie B (activité du facteur IX ≤ 2 %). Les patients ayant déjà été traités ont été définis comme des patients recevant un

traitement par d'autres produits à base de facteur IX pendant ≥ 150 jours d'exposition pour les adolescents et les adultes, et ≥ 50 jours d'exposition pour les 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 agents chimiothérapeutiques.

L'évaluation de l'efficacité portait sur 105 PTP : [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)] et 50 PUP (< 6 ans).

Essai pivot : l'essai pivot portait sur 74 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 : il y avait 71 sujets de l'essai pivot et de l'essai en situation d'intervention chirurgicale qui 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 des enfants (PTP) : la phase principale de l'essai portait sur 25 enfants (âgés de 1 à 12 ans au moment de l'admission à l'essai) qui ont reçu une prophylaxie par Rebinyn® à 40 UI/kg une fois par semaine pendant environ 52 semaines. La phase de prolongation de l'essai comprenait 22 enfants (de 1 à 12 ans au moment de l'admission à l'essai) qui ont poursuivi le traitement par Rebinyn® à 40 UI/kg une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 8 ans.

Essai mené chez des enfants (PUP) : la phase principale de l'essai mené chez des enfants comprenait 50 enfants (âgés de 0 à 5 ans), dont 32 ont reçu un traitement préprophylactique (traitement à la demande facultatif pour les épisodes hémorragiques et/ou administration de 40 UI/kg à des intervalles de plus d'une semaine jusqu'à ce que le sujet ait atteint 20 jours d'exposition ou ait atteint l'âge de 24 mois), et 47 ont reçu un traitement prophylactique de routine par Rebinyn® à 40 UI/kg une fois par semaine. La phase de prolongation de l'essai comprenait 38 sujets (âgés de 0 à 4 ans au moment de l'admission à l'essai) qui ont poursuivi le traitement par Rebinyn® à 40 UI/kg une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 6 ans.

Essai en situation d'intervention chirurgicale : l'essai en situation d'intervention chirurgicale portait sur 13 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

Essai mené chez des adultes/adolescents/enfants PTP

Au total, 683 épisodes hémorragiques ont été signalés chez 84 des 105 PTP (enfants, adolescents et adultes) dans le cadre de 4 essais cliniques. 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 42,4 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) pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients ayant déjà été traités était de 92 % pour tous les groupes d'âge. La majorité des PTP ont eu besoin d'une injection pour traiter un épisode hémorragique.

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 12 : Efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques

Nouveaux épisodes hémorragiques	n = 683
Nombre d'injections nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques	
1 injection	590 (86,4 %)
2 injections	70 (10,2 %)
3 injections	12 (1,8 %)
> 3 injections	11 (1,6 %)
Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)	42,4 (20,3; 569,3)

	Nombre de saignements traités	Excellente	Satisfaisante	Modérée	Médiocre	Non consignée
Gravité des saignements						
Légers ou modérés	680	223 (32,8 %)	400 (58,8 %)	41 (6,0 %)	10 (1,5 %)	6 (0,9 %)
Graves	1	1 (100,0 %)	–	–	–	–
Non consignée	2	1 (50 %)	1 (50 %)	–	–	–
Type de saignements						
Épisodes hémorragiques spontanés	397	117 (29,5 %)	242 (61,0 %)	29 (7,3 %)	6 (1,5 %)	3 (0,8 %)
Épisodes hémorragiques traumatiques	273	102 (37,4 %)	152 (55,7 %)	12 (4,4 %)	4 (1,5 %)	3 (1,1 %)
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						
Système nerveux central (SNC)	1	1 (100,0 %)	–	–	–	–
Appareil digestif	1	1 (100,0 %)	–	–	–	–
Appareil génito-urinaire	8	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	–	–	–
Articulations	471	135 (28,7 %)	295 (62,6 %)	31 (6,6 %)	6 (1,3 %)	4 (0,8 %)
Bouche/gencives/nez	18	9 (50,0 %)	7 (38,9 %)	2 (11,1 %)	–	–
Muqueuses	16	9 (56,3 %)	6 (37,5 %)	1 (6,3 %)	–	–
Muscles/appareil musculaire	82	31 (37,8 %)	45 (54,9 %)	5 (6,1 %)	1 (1,2 %)	–
Peau ou tissus mous	14	6 (42,9 %)	7 (50,0 %)	1 (7,1 %)	–	–
Peau	3	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	–	–	–
Tissu sous-cutané	19	12 (63,2 %)	5 (26,3 %)	–	2 (10,5 %)	–
Autre	22	8 (36,4 %)	13 (59,1 %)	–	–	1 (4,5 %)
Lieu inconnu	28	10 (35,7 %)	15 (53,6 %)	1 (3,6 %)	1 (3,6 %)	1 (3,6 %)

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 43 enfants déjà traités (âgés de 1 à 17 ans), 33 ont reçu Rebinyn® pour traiter 223 épisodes hémorragiques. La majorité des enfants ont eu besoin d'une dose pour traiter un épisode hémorragique et ont signalé une réponse excellente ou satisfaisante avec Rebinyn® dans tous les groupes d'âge. Les résultats sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Efficacité dans la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les enfants

Nouveaux épisodes hémorragiques	n = 223
Nombre d'injections nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques	
1 injection	183 (82,1 %)
2 injections	27 (12,1 %)
3 injections	8 (3,6 %)
> 3 injections	5 (2,2 %)
Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)	42,8 (20,3; 569,3)

	Nombre de saignements traités	Excellente	Satisfaisante	Modérée	Médiocre	Non consignée
Gravité des saignements						
Légers ou modérés*	223	75 (33,6 %)	130 (58,3 %)	13 (5,8 %)	4 (1,8 %)	1 (0,4 %)
Type de saignements						
Épisodes hémorragiques spontanés	86	18 (20,9 %)	58 (67,4 %)	7 (8,1 %)	2 (2,3 %)	1 (1,2 %)
Épisodes hémorragiques traumatiques	132	52 (39,4 %)	72 (54,5 %)	6 (4,5 %)	2 (1,5 %)	–
Autre	5	5 (100,0 %)	–	–	–	–
Lieu du saignement						
SNC	1	1 (100 %)	–	–	–	–
Appareil digestif	1	1 (100 %)	–	–	–	–
Appareil génito-urinaire	4	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	–	–	–
Articulations	105	27 (25,7 %)	68 (64,8 %)	9 (8,6 %)	1 (1,0 %)	–
Muqueuses	16	9 (56,3 %)	6 (37,5 %)	1 (6,3 %)	–	–
Muscles/appareil musculaire	37	11 (29,7 %)	22 (59,5 %)	3 (8,1 %)	1 (2,7 %)	–
Peau ou tissus mous	6	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	–	–	–
Peau	3	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	–	–	–
Tissu sous-cutané	19	12 (63,2 %)	5 (26,3 %)	–	2 (10,5 %)	–
Autre	16	7 (43,8 %)	9 (56,3 %)	–	–	–
Lieu inconnu	15	3 (20,0 %)	11 (73,3 %)	–	–	1 (6,7 %)

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

Essai mené chez des enfants PUP

Un total de 148 épisodes hémorragiques ont été signalés chez 35 des 50 sujets dans l'essai mené chez des enfants PUP, où 70 épisodes hémorragiques ont été signalés pendant la période préprophylaxique ayant une période de traitement moyenne de 0,69 an, alors que les 78 saignements restants ont été signalés pendant la période de prophylaxie ayant une période de traitement moyenne de 2,56 ans. 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 43,3 UI/kg.

Le taux de réussite global (défini comme une réponse excellente ou satisfaisante) pour le traitement des épisodes hémorragiques était de 96 %, comme indiqué dans le tableau 14. La majorité des patients n'ayant jamais été traités ont eu besoin d'une dose pour traiter un épisode hémorragique.

Tableau 2 : Efficacité dans le traitement des épisodes hémorragiques chez des patients jamais traités

Nombre d'épisodes hémorragiques*	n = 140
---	---------

Évaluation de l'efficacité	
Excellente ou satisfaisante	135 (96 %)
Modérée ou médiocre	5 (4 %)
Nombre d'injections pour traiter un épisode hémorragique	
1 injection	124 (89 %)
2 injections	13 (9 %)
> 2 injections	3 (2 %)

* L'évaluation de l'efficacité était basée sur 140 épisodes hémorragiques traités par Rebinyn® seul (8 autres épisodes hémorragiques ont été traités par d'autres médicaments hémostatiques ou agent de contournement avec ou sans Rebinyn®). L'efficacité a été évaluée selon une échelle de 4 points :

Réponse excellente : soulagement brusque de la douleur et/ou amélioration claire des signes objectifs de saignement dans les 8 heures suivant une seule injection;

Réponse satisfaisante : soulagement notable de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 8 heures suivant une seule injection;

Réponse modérée : effet bénéfique probable ou léger dans les 8 heures suivant la première injection, mais nécessitant plus d'une injection dans les 8 heures;

Réponse médiocre : aucune amélioration ou aggravation des symptômes dans les 8 heures suivant la 2^e des 2 injections.

Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter un épisode hémorragique (intervalle)							43,3 (27,8; 636,1)
	Nombre de saignements traités	Excellente	Satisfaisante	Modérée	Médiocre	Non consignée	
Gravité des saignements							
Légère/modérée	136	86 (63,2 %)	46 (33,8 %)	4 (2,9 %)	-	-	
Grave	4	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	-	-	
Type de saignements							
Épisodes hémorragiques spontanés	34	20 (58,8 %)	14 (41,2 %)	-	-	-	
Épisodes hémorragiques traumatiques	103	67 (65,0 %)	31 (30,1 %)	5 (4,9 %)	-	-	
Après une intervention chirurgicale	2	-	2 (100,0 %)	-	-	-	
Inconnue	1	1 (100,0 %)	-	-	-	-	
Lieu du saignement							
SNC	1	-	1 (100,0 %)	-	-	-	
Articulations	21	10 (47,6 %)	10 (47,6 %)	1 (4,8 %)	-	-	
Bouche/gencives/nez	20	17 (85,0 %)	3 (15,0 %)	-	-	-	

Muscles	18	11 (61,1 %)	6 (33,3 %)	1 (5,6 %)	-	-
Peau	69	41 (59,4 %)	25 (36,2 %)	3 (4,3 %)	-	-
Estomac	3	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	-	-	-
Autre	8	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	-	-	-

Prophylaxie de routine

Essai mené chez des adultes/adolescents PTP

Dans la phase principale de l'essai mené chez des adultes/adolescents PTP, 29 sujets (de 13 à 65 ans) ont reçu Rebinyn® à 40 UI/kg une fois par semaine pendant environ 52 semaines. La fréquence annualisée des saignements pour ces sujets dans la phase principale est présentée dans le tableau 15. Les articulations ciblées ont été évaluées selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) de 2014 (≥ 3 saignements spontanés dans une seule articulation au cours d'une période de 6 mois consécutifs). Les saignements d'une articulation ciblée ont été considérés comme résolus lorsque cette articulation a présenté ≤ 2 saignements au cours d'une période de 12 mois consécutifs. Au début de l'étude, des saignements dans 20 articulations ciblées ont été signalés chez 13 sujets dans le groupe recevant la dose de 40 UI/kg une fois par semaine, et les saignements de 18 (90 %) de ces articulations ciblées ont été considérés comme étant résolus à la fin de la phase principale.

Les patients de l'essai mené chez des adultes/adolescents et de l'essai consacré aux interventions chirurgicales pouvaient s'inscrire à une prolongation ouverte au cours de laquelle le traitement prophylactique par Rebinyn® a été évalué. Au total, 52 sujets de l'essai mené chez des adultes/adolescents et de l'essai consacré aux interventions chirurgicales ont poursuivi leur participation jusqu'à la phase de prolongation ouverte de 1 an et ont été attribués au groupe sous prophylaxie à 40 UI/kg une fois par semaine. Au total, 98 épisodes hémorragiques ont été signalés chez 31 des 52 sujets (59,6 %) recevant le schéma prophylactique à 40 UI/kg. La fréquence annualisée des saignements globale et médiane de ces sujets était de 1,00 (intervalle interquartile ou IIQ : 0,00; 2,03).

Tableau 3 : Fréquence annualisée des saignements dans l'essai mené chez des adultes/ adolescents PTP (groupe recevant 40 UI/kg une fois par semaine) – Phase principale

Âge du patient	Phase principale		
	13-17 ans n = 9	18-65 ans n = 20	Tous les patients ≥ 13 ans n = 29
Fréquence globale annualisée des saignements			
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	2,19 (0,73; 6,54)	2,68 (1,34; 5,35)	2,52 (1,40; 4,52)
Médiane (IIQ)	1,93 (0,00; 4,01)	1,03 (0,00; 4,01)	1,04 (0,00; 4,01)
Fréquence annualisée des saignements spontanés			

Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,11 (0,00; 13,23)	1,77 (0,77; 4,07)	1,22 (0,46; 3,25)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,51)	0,00 (0,00; 0,99)
Fréquence annualisée des saignements traumatiques			
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	2,08 (0,98; 4,42)	0,91 (0,41; 2,02)	1,29 (0,74; 2,25)
Médiane (IIQ)	1,93 (0,00; 3,87)	0,00 (0,00; 1,01)	0,00 (0,00; 2,05)
Fréquence annualisée des saignements articulaires			
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	1,42 (0,36; 5,57)	2,19 (1,02; 4,73)	1,94 (0,97; 3,88)
Médiane (IIQ)	0,97 (0,00; 2,17)	0,51 (0,00; 2,04)	0,97 (0,00; 2,07)

Essai mené chez des enfants PTP

La fréquence annualisée des saignements médiane pour les épisodes hémorragiques spontanés était de 0 dans tous les groupes d'âge et est demeurée inférieure à 1 pour les épisodes hémorragiques traumatiques chez tous les sujets pendant la phase principale et la phase de prolongation (tableau 16). La fréquence annualisée des saignements médiane pour les épisodes hémorragiques articulaire était de 0,13 (IIQ : 0,00; 0,50). Au début de l'étude, des saignements ont été signalés pour une articulation ciblée chez 1 sujet dans le groupe d'âge de 7 à 12 ans, selon la définition de l'ISTH de 2014, qui ont été considérés comme résolus pendant la phase principale. Aucun sujet pédiatrique n'a présenté de saignements dans les articulations ciblées au cours de l'essai.

Tableau 4 : Fréquence annualisée des saignements de l'essai mené chez des enfants PTP – Phase principale et phase de prolongation

Âge du patient	Phase principale		Phase de prolongation	
	≤ 6 ans n = 12	7-12 ans n = 13	≤ 6 ans n = 11	7-12 ans n = 11
Période de traitement moyenne (années)	0,93	1,01	6,03	5,48
Fréquence globale annualisée des saignements				
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,90 (0,43; 1,89)	2,06 (1,31; 3,24)	0,59 (0,28; 1,24)	0,86 (0,36; 2,07)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 1,98)	2,00 (0,96; 3,00)	0,29 (0,00; 1,55)	0,45 (0,14; 1,72)
Fréquence annualisée des saignements spontanés				
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,27 (0,06; 1,26)	0,61 (0,24; 1,57)	0,11 (0,03; 0,39)	0,38 (0,14; 1,00)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,96)	0,00 (0,00; 0,14)	0,00 (0,00; 1,02)
Fréquence annualisée des saignements traumatiques				

Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,63 (0,28; 1,43)	1,14 (0,65; 2,01)	0,48 (0,23; 1,00)	0,48 (0,12; 1,86)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 1,00)	0,98 (0,00; 1,93)	0,29 (0,00; 1,21)	0,30 (0,14; 0,68)

Essai mené chez des enfants PUP

Dans la phase principale de l'essai mené chez des enfants PUP, 47 sujets âgés ≤ 6 ans ont reçu 40 UI/kg une fois par semaine, et 38 patients ont poursuivi leur participation dans la phase de prolongation. Le tableau 17 ci-dessous montre la période de traitement moyenne et la fréquence annualisée des saignements pour la phase principale et la phase de prolongation.

La période de traitement prophylactique moyenne était de 0,75 an pour la phase principale et de 2,23 ans pour la phase de prolongation. La fréquence annualisée des saignements médiane était de 0 pour les épisodes hémorragiques spontanés, traumatiques et artériels. Aucun enfant n'a présenté de saignements dans les articulations ciblées au cours de l'essai.

Tableau 5 : Fréquence annualisée des saignements de l'essai mené chez des enfants PUP – Phase principale et phase de prolongation

	Phase principale n = 47	Phase de prolongation n = 38
Période de traitement moyenne (années)	0,75	2,23
Fréquence globale annualisée des saignements		
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,82 (0,34; 1,98)	0,58 (0,35; 0,96)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 1,02)	0,00 (0,00; 0,88)
Fréquence annualisée des saignements spontanés		
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,20 (0,05; 0,81)	0,12 (0,05; 0,25)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
Fréquence annualisée des saignements traumatiques		
Moyenne estimée d'après le modèle de Poisson (IC à 95 %)	0,59 (0,22; 1,64)	0,45 (0,24; 0,83)
Médiane (IIQ)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,62)

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 %.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, un dépôt de polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa a été observé par coloration immunohistochimique dans le plexus choroïde. Chez les rats juvéniles, un dépôt de PEG a également été observé dans les organes circumventriculaires, dans le cytoplasme de certains motoneurons crâniens et dans les macrophages de l'hypophyse (voir le tableau 18). Aucune altération neurocomportementale et neurocognitive n'a été signalée et aucun autre changement neuropathologique n'a été observé dans l'étude de toxicité à doses répétées chez le rat; l'impact du PEG sur la structure et la fonction de ces tissus anatomiques chez la population pédiatrique humaine pourraient ne pas être entièrement élucidés.

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 de ceux-ci et excrétée du plasma dans l'urine (42 à 56 %) et les selles (28 à 50 %).

Cancérogénicité : aucune étude portant sur la cancérogénicité n'a été menée chez des animaux.

Génotoxicité : aucune étude portant sur la génotoxicité n'a été menée chez des animaux.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : aucune étude spécialisée sur la toxicité pour la reproduction n'a été menée chez des animaux. Dans une étude menée chez des rats juvéniles dans le cadre de laquelle le traitement commençait au moment où les mâles étaient âgés de 3 semaines (correspondant à l'âge de 2 ans chez les humains), la fertilité après 9 semaines de traitement n'a pas été affectée (correspondant à l'âge de 16 ans chez les humains).

Un aperçu des études non cliniques relatives à la toxicité se trouve dans le tableau 18.

Tableau 18 : 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

Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats importants
			dose. À partir du jour 15, le nombre d'animaux présentant une prolongation du TCA > 38,1 secondes a 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.
Cancérogénicité	Étude non réalisée	S.O.	S.O.
Toxicité sur la reproduction et le développement	Étude non réalisée	S.O.	S.O.
Toxicité juvénile			
Étude préliminaire sur la tolérance et la faisabilité chez des rats juvéniles (étude 319293)	Rats mâles immatures	Phase s.c. à l'âge de 10 à 13 jours. Doses de 120 à 1 200 UI/kg administrées deux fois par semaine. Phase i.v. à l'âge de 24 à 67 jours. Doses de 120, 600, 1 200 UI/kg administrées deux fois par semaine.	Phase s.c. : mortalité observée après l'administration de toutes les doses, par conséquent, l'administration s.c. a été considérée comme non tolérée à partir de l'âge de 10 à 13 jours. Phase i.v. : l'étude a établi la faisabilité d'utiliser des rats mâles immunocompétents, et une dose élevée de 1 200 UI/kg deux fois par semaine a été bien tolérée lors de l'administration de la dose i.v. commençant au moment du sevrage, soit à partir de l'âge de 24 jours.
Étude de neurotoxicité juvénile chez des rats CD mâles par administration intraveineuse, comprenant une période de rétablissement de 13 semaines (étude 319286)	Rats mâles immatures	Doses i.v. de 120 à 1 200 UI/kg deux fois par semaine à partir de l'âge de 21 jours	Une étude de neurotoxicité chez les animaux juvéniles a été menée pour évaluer la neurotoxicité potentielle de Rebinyn® lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à une dose de 120 à 1 200 UI/kg deux fois par semaine chez des rats mâles immatures âgés de 3 à 13 semaines (correspondant à l'âge de 2 à 16 ans chez les humains), suivie d'une période de 13 semaines sans traitement. Les doses sont de 6 à 60 fois plus élevées que la dose clinique hebdomadaire de 40 UI/kg. Les rats juvéniles ont été examinés pour vérifier leur état général, leur croissance, leur maturation sexuelle et leur fertilité fonctionnelle. Des examens neurocomportementaux ont été effectués tout au long du traitement et au cours des périodes sans traitement pour évaluer la

Titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats importants
			neurotoxicité potentielle de Rebinyn®. La présence de polyéthylène glycol (PEG) a été évaluée dans le plasma, le liquide céphalorachidien et le cerveau de ces rats. Le PEG a été détecté dans le plexus choroïde, l'hypophyse, dans cinq organes circumventriculaires (la région postrémée, la glande pinéale, l'éminence médiane, l'organe sous-fornical, le noyau du tractus solitaire et l'organe vasculaire de la lamina terminalis), le cytoplasme des neurones moteurs crâniens (hypoglossiques, ambigus, du nerf moteur oculaire commun, abducteurs accessoires, le noyau du nerf trijumeau et le noyau du moteur facial). Le PEG n'a pas été détecté dans le liquide céphalorachidien et n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique. La présence de PEG a entraîné une augmentation proportionnelle à la dose et à la durée du traitement des taux de PEG et de l'incidence des taches de PEG dans ces tissus. Les taux de PEG ont diminué, mais sont restés détectables après une période sans traitement de 13 semaines. La présence de PEG dans le plexus choroïde, l'hypophyse, les organes circumventriculaires et les neurones moteurs crâniens des rats juvéniles n'a pas été associée à des changements neurologiques et comportementaux et à des résultats fonctionnels. Les capacités d'apprentissage et de mémoire ainsi que la fertilité fonctionnelle étaient normales.
Tolérance locale			
Tolérance locale [Étude 210439]	Lapins	Dose i.v., intra-artérielle ou périverneuse 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Rebinyn®

Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé, poudre lyophilisée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Rebinyn® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Rebinyn®.

Pour quoi 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 dans Rebinyn®?

Ingrédient médicinal : facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé.

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

Rebinyn® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Rebinyn® est offert en fioles à dose unique, qui renferment les teneurs nominales de 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 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
3 000 UI	750 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.

Ne prenez pas Rebinyn® si :

- vous êtes allergique à l'ingrédient médicinal, 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 indésirables et pour assurer la bonne utilisation 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 avant-coureurs 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 réactions allergiques avec le facteur IX, votre traitement initial par Rebinyn® doit être administré dans une clinique médicale ou en présence de professionnels de la santé dans un endroit où des soins médicaux adéquats peuvent être fournis au besoin en cas de réaction allergique.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si le saignement ne s'arrête pas comme prévu, ou si vous devez augmenter considérablement la quantité de Rebinyn® dont vous avez besoin pour arrêter un saignement. Votre médecin effectuera une analyse de sang pour vérifier si vous avez développé des inhibiteurs (anticorps neutralisants) contre Rebinyn®. Le risque de développer des inhibiteurs est plus élevé si vous n'avez jamais été traité avec des médicaments à base de facteur IX, généralement chez les jeunes enfants.

Caillots sanguins

Informez 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.

État neurologique

Des quantités extrêmement petites de polyéthylène glycol (PEG) ont été trouvées dans différentes parties à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique chez les animaux traités par Rebinyn®. Dans le cadre d'études, des enfants ayant reçu le médicament pendant jusqu'à 8 ans n'ont présenté aucun effet secondaire neurologique, cognitif ou développemental. Signalez tout symptôme neurologique à votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses 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 kg 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 kg de poids corporel. Selon le lieu et la gravité du saignement, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus élevée (80 UI par kg) ou d'une ou plusieurs injections supplémentaires. Discutez avec votre médecin de la dose et du nombre d'injections dont vous avez besoin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Rebinyn®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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 qui pourraient être associés à Rebinyn®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Rebinyn®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section Mises en garde et précautions. Les effets secondaires ci-dessous ont été observés avec Rebinyn® chez des patients ayant déjà été traités :

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

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

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

- Réactions allergiques (hypersensibilité)

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés avec Rebinyn® chez des patients jamais traités auparavant :

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Éruption cutanée

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

- Démangeaisons (prurit)
- Réactions cutanées au point d'injection
- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Réactions anaphylactiques
- Anticorps neutralisants (inhibiteurs)

L'apparition d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) 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 des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	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 ou démangeaisons sur de grandes surfaces de la peau; peau pâle et froide, rythme cardiaque rapide		✓	✓

et/ou étourdissements (faible tension artérielle)			
---	--	--	--

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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.

Entreposage :

Gardez 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 de 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI sera limpide et incolore, tandis que la solution reconstituée de 3 000 UI sera limpide et incolore à jaune pâle. 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® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.novonordisk.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant Novo Nordisk Canada Inc. au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant 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.

© 2022 Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 2022

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.

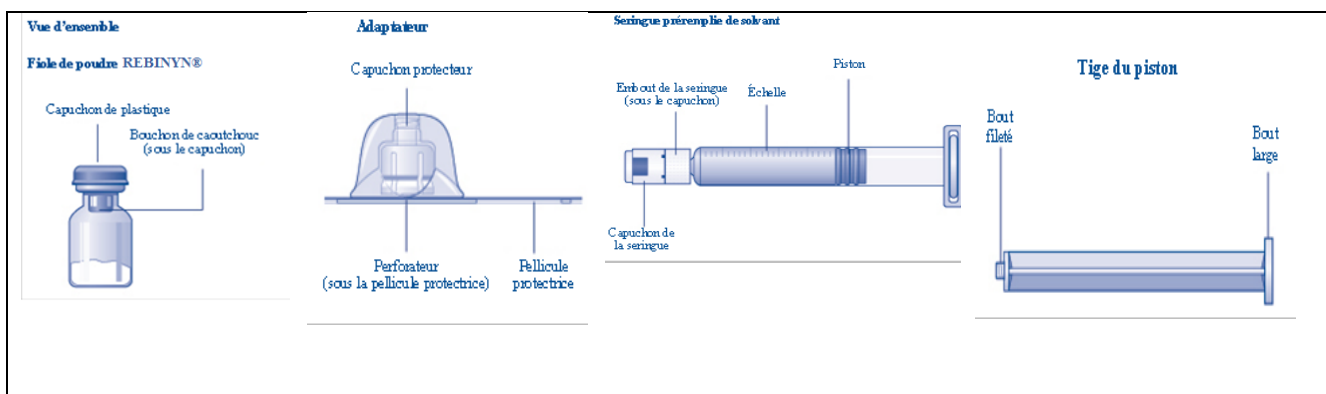
Le matériel est conçu pour être utilisé une seule fois.

Contenu

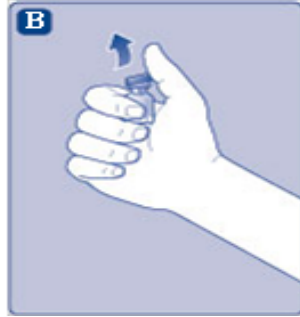
L'emballage contient :

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

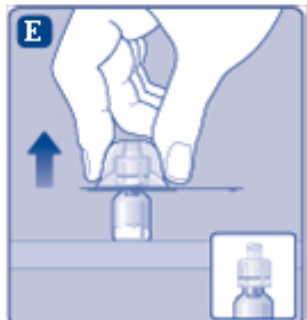
La seringue préremplie de solvant et l'adaptateur de fiole stérile forment un système de reconstitution sans aiguille appelé MixPro®.



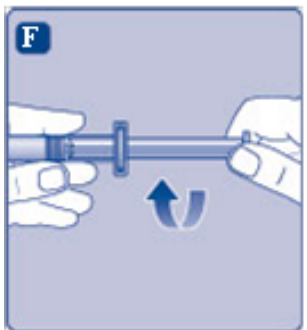
1. Préparation de la fiole et de la seringue

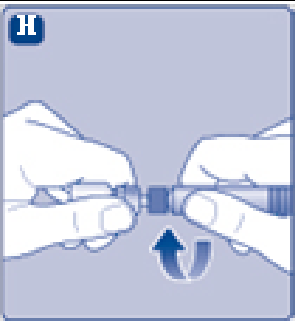
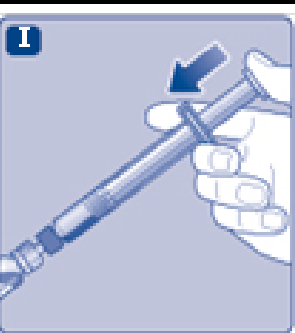
Étape A		Sortez le nombre d’emballages de Rebinyn® dont vous avez besoin. Vérifiez la date de péremption. Vérifiez le nom, la teneur et la couleur de l’emballage pour vous assurer qu’il contient le bon produit. Lavez-vous les mains et essuyez-les bien avec une serviette propre ou laissez-les sécher à l’air. 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. 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. N’utilisez pas une autre méthode pour réchauffer la fiole ou la seringue préremplie.
Étape B		Retirez le capuchon en plastique de la fiole. Si le capuchon en plastique est mal fixé ou absent, n’utilisez pas la fiole. 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. Ne touchez pas au bouchon en caoutchouc avec vos doigts, car vous pourriez le contaminer.

2. Fixation de l'adaptateur de fiole

Étape C		Enlevez la pellicule protectrice de l'adaptateur de fiole. Si la pellicule protectrice n'est pas parfaitement scellée ou si elle est déchirée, n'utilisez pas l'adaptateur de fiole. 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.
Étape D		Placez la fiole sur une surface solide et plate. Retournez le capuchon protecteur et fixez l'adaptateur à la fiole en poussant. Une fois l'adaptateur fixé, ne l'enlevez pas de la fiole.
Étape E		Pressez légèrement le capuchon protecteur avec le pouce et l'index, comme illustré. Retirez le capuchon protecteur de l'adaptateur. N'enlevez pas l'adaptateur de la fiole quand vous retirez le capuchon protecteur.

3. Fixation de la tige du piston et de la seringue

Étape F		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. 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.
---------	---	---

Étape G		Retirez le capuchon de la seringue préremplie en le pliant vers le bas jusqu'à ce qu'il se brise à la perforation. Ne touchez pas à l'embout de la seringue sous le capuchon. Si vous y touchez, vous risquez de le contaminer. Si le capuchon de la seringue est mal fixé ou absent, n'utilisez pas la seringue préremplie.
Étape H		Vissez fermement la seringue préremplie à l'adaptateur de fiole jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.
4. Reconstitution de la poudre avec le solvant		
Étape I		Tenez la seringue préremplie légèrement inclinée de façon que la fiole soit vers le bas. Appuyez sur la tige du piston pour injecter tout le solvant dans la fiole.
Étape J		En tenant la tige du piston enfoncée, faites tourner la fiole doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. N'agitez pas la fiole afin d'éviter la formation de mousse. Vérifiez la solution reconstituée. Elle doit être exempte de particules qui sont clairement visibles. À 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI, elle sera limpide et incolore, tandis qu'à 3 000 UI elle sera limpide et incolore à jaune pâle. Si vous voyez des particules ou une couleur anormale, ne l'utilisez pas. Utilisez plutôt le contenu d'un nouvel emballage.

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

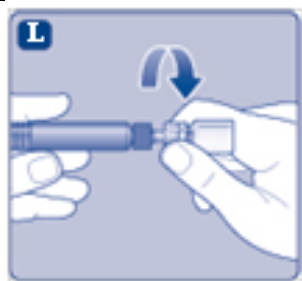
Si vous ne pouvez pas administrer immédiatement la solution Rebinyn® reconstituée, elle doit être utilisée dans les 4 prochaines heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) et dans les 24 prochaines heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).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

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

5. Injection de la solution reconstituée

Rebiny® 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 Rebiny® avec un autre médicament ou une autre solution pour perfusion intraveineuse.

Injection de Rebiny® au moyen d'un raccord sans aiguille pour cathéter intraveineux (i.v.)

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 Rebiny®, 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



Après l'injection, jetez de façon sécuritaire toute la solution Rebiny® 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.

Ne les jetez pas dans les ordures ménagères ordinaires.

Ne démontez pas le matériel avant de le jeter.

Ne réutilisez pas le matériel.