

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**AFSTYLA™**

**Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique**

DCI - lonoctocog alfa

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration intraveineuse  
(250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 et 3000 UI/flacon)

Stérile

Code ATC : B02BD02

**CSL Behring Canada, Inc.**  
55, rue Metcalfe, bureau 1460  
Ottawa (Ontario)  
K1P 6L5  
[www.cslbehring.com](http://www.cslbehring.com)

**Date d'approbation initiale :**  
Le 12 décembre 2016

**Date de révision :**  
Le 19 septembre 2019

**Numéro de contrôle de la présentation : 230006**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ÉTUDES CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
MICROBIOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>27</b>

# AFSTYLA™

Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée et diluant pour reconstitution : 250 UI <sup>1</sup> /flacon, 500 UI/flacon, 1000 UI/flacon, 1500 UI/flacon, 2000 UI/flacon, 2500 UI/flacon, 3000 UI/flacon	Chlorure de calcium, chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, saccharose  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### DESCRIPTION

AFSTYLA (Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique) est un facteur VIII recombinant à chaîne unique (rVIII-SingleChain) produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

AFSTYLA se présente sous forme de poudre ou de masse friable lyophilisée stérile et apyrogène, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, et sans agent de conservation, à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables (diluant fourni avec le produit) pour l'administration intraveineuse. Il est offert en flacon à usage unique contenant la quantité indiquée d'activité de facteur VIII, exprimée en unités internationales (UI). Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 2500 UI ou 3000 UI d'AFSTYLA. AFSTYLA est purifié par un processus contrôlé comportant plusieurs étapes, incluant deux méthodes de réduction virale dont les modes d'action se complètent (*veuillez consulter la sous-rubrique Inactivation des virus sous la rubrique RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES*).

---

<sup>1</sup> Le nombre d'unités du FVIII administrées est exprimé en unités internationales (UI), conformément à la norme de l'OMS en vigueur relativement aux produits contenant le facteur VIII. Une (1) UI d'activité FVIII dans le plasma équivaut à la quantité de FVIII contenue dans un (1) mL de plasma normal. L'activité plasmatique en FVIII s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (par rapport à une norme internationale applicable au FVIII dans le plasma).

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AFSTYLA (Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique), un facteur antihémophilique obtenu par recombinaison d'ADN, est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- en prophylaxie, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité ne sont pas disponibles pour les patients qui n'ont pas été traités préalablement.

AFSTYLA n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Von Willebrand.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

*Veillez consulter la sous-rubrique Populations particulières sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

*Veillez consulter la sous-rubrique Populations particulières sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

## CONTRE-INDICATIONS

AFSTYLA (Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique) est contre-indiqué chez les patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité (notamment anaphylactique) menaçant le pronostic vital à AFSTYLA, à l'un de ses ingrédients ou excipients, ou aux protéines de hamster. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Réactions d'hypersensibilité**

AFSTYLA peut provoquer des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie. Il faut informer les patients des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité pouvant mener à l'anaphylaxie : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et prurit. En présence de réactions d'hypersensibilité, cesser immédiatement l'administration du médicament et instaurer le traitement approprié.

Chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité, l'administration préalable d'antihistaminiques peut être envisagée.

### **Inhibiteurs**

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) anti-FVIII suivant l'administration de produits contenant le facteur VIII, y compris AFSTYLA, a été signalée. Les patients qui n'ont pas été traités préalablement présentent un plus grand risque de développement d'inhibiteurs avec tous produits contenant le facteur VIII, y compris AFSTYLA. Rechercher régulièrement la présence d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) par l'observation clinique et par la réalisation d'épreuves de laboratoire. Si l'activité plasmatique en FVIII attendue n'est pas atteinte, ou si le traitement par AFSTYLA ne maîtrise pas les hémorragies, il faut soupçonner la présence d'un inhibiteur (anticorps neutralisant). L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une mauvaise réponse clinique.

### **Complications liées à un cathéter**

Si le recours à un cathéter veineux central se révèle nécessaire, il faut envisager la possibilité de complications liées à celui-ci : infections locales, bactériémie et thrombose sur cathéter.

### **Fonction sexuelle et reproduction**

Aucune étude n'a évalué les effets d'AFSTYLA sur la reproduction animale.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude sur la toxicité d'AFSTYLA pour la reproduction et le développement chez l'animal n'a été menée. Par conséquent, le risque d'effets toxiques sur le développement (p. ex., anomalies structurales, mortalité embryo-fœtale et/ou infantile, dysfonctionnement fonctionnel et altérations de la croissance) ne peut être évalué. Comme le facteur VIII est une protéine endogène, il n'est pas prévu qu'il soit embryotoxique. AFSTYLA ne doit être administré à la femme enceinte que s'il est clairement nécessaire.

#### **Femmes qui allaitent :**

Aucune étude sur l'excrétion d'AFSTYLA dans le lait ni sur ses effets sur la lactation chez l'animal n'a été réalisée. Comme le facteur VIII est une protéine endogène, il n'est pas prévu qu'il ait d'effets sur la lactation. AFSTYLA ne doit être administré à des femmes qui allaitent que s'il est clairement nécessaire.

## **Pédiatrie (< 18 ans) :**

Quatorze (14) sujets adolescents âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans ont été inclus dans l'étude ayant évalué l'innocuité et l'efficacité chez les adolescents et les adultes. Quant à l'étude évaluant ces paramètres chez l'enfant, elle comptait 35 sujets âgés de 0 à  $< 6$  ans et 49 sujets âgés de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans (veuillez consulter les rubriques *EFFETS INDÉSIRABLES*, *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE* et *ÉTUDES CLINIQUES*).

Les études de pharmacocinétique indiquent que la demi-vie du facteur VIII est plus courte et la récupération, plus faible chez les enfants que chez les adultes. Comme la clairance (calculée par kg de poids corporel) s'est révélée plus élevée chez les enfants (de 0 à  $< 12$  ans), il peut être nécessaire d'administrer AFSTYLA en dose plus forte et/ou plus souvent, selon le poids du patient (veuillez consulter la rubrique *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Les mises en garde et précautions énoncées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

## **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les études cliniques portant sur AFSTYLA ne comportaient pas de patients âgés de plus de 65 ans.

## **Surveillance et examens de laboratoire**

- Chez les patients traités par AFSTYLA, on peut mesurer l'activité FVIII dans le plasma par dosage chromogénique ou par une épreuve de coagulation en une étape, vu l'écart constant et prévisible entre les résultats obtenus avec ces deux méthodes. Or, une vaste étude clinique déterminante a confirmé que le dosage chromogénique reflète plus exactement le potentiel hémostatique; il est donc préférable de recourir à ce dernier, lorsqu'il est accessible, pour mesurer l'activité FVIII dans des échantillons de plasma humain. **Si l'épreuve de coagulation en une étape est utilisée, il faut interpréter les résultats en tenant compte du fait qu'ils sont environ 45 % plus faibles que ceux de la méthode chromogénique (autrement dit, pour obtenir l'équivalent des résultats du dosage chromogénique, multiplier les résultats de l'épreuve en une étape par 2).**
- Il faut demeurer à l'affût de la formation d'inhibiteurs. Si l'activité plasmatique en FVIII attendue n'est pas atteinte, ou si la dose recommandée d'AFSTYLA ne maîtrise pas les hémorragies, demander une épreuve de Bethesda pour déterminer si des inhibiteurs anti-FVIII se sont formés, et consigner les résultats en unités Bethesda (UB).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables le plus couramment rapportés (fréquence  $\geq 1$  % des sujets) lors des études cliniques étaient les éruptions cutanées, la pyrexie, les étourdissements, l'hypersensibilité et la paresthésie.

Le seul effet indésirable grave observé au cours des essais cliniques menés sur AFSTYLA a été un cas d'hypersensibilité, qu'on a maîtrisé au moyen de corticostéroïdes et d'antihistaminiques. Le patient a obtenu son congé de l'hôpital le jour même.

### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les événements indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

#### *Études cliniques complétées:*

Dans l'Étude 1001 (menée à terme; sujets âgés de 12 à 64 ans), les 174 sujets traités ont été exposés au FVIII pendant en moyenne (é.-t.) 82,2 (61,35) jours, et participés à l'étude pendant en moyenne (é.-t.) 258,8 (163,52) jours (soit 8,5 mois); 52 (29,9 %) sujets ont été exposés pendant au moins 100 jours.

Dans l'Étude 3002 (menée à terme; sujets âgés de 1 à 11 ans), les 84 sujets traités ont été exposés au FVIII pendant en moyenne (é.-t.) 62,4 (24,73) jours, et participés à l'étude pendant en moyenne (é.-t.) 183,5 (61,16) jours (soit 6,0 mois); 65 (77,4 %) sujets ont été exposés pendant au moins 50 jours et 8 (9,5 %), pendant au moins 100 jours.

Lors des études cliniques menées sur AFSTYLA chez des enfants et des adultes préalablement traités, 475 effets indésirables ont été signalés par 177 (68,6 %) des 258 sujets, qui ont reçu en tout 19 905 injections. Parmi ces 475 effets, 20 (4,2 %) ont été déclarés liés au traitement chez 14 sujets sur 258 (5,4 %).

Des réactions d'hypersensibilité/allergiques (pouvant se manifester entre autres par les signes suivants : angioedème, sensation de brûlure et de picotement au point d'injection, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements (fourmillement), vomissements, respiration sifflante) sont survenues suivant l'emploi de produits contenant le facteur VIII. Dans certains cas, elles peuvent évoluer vers l'anaphylaxie grave (y compris le choc anaphylactique) (veuillez consulter la sous-rubrique *Réactions d'hypersensibilité* sous la rubrique *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Lors des études cliniques sur AFSTYLA, on a observé des réactions d'hypersensibilité ([Tableau 1](#)), mais aucune réaction anaphylactique n'a été signalée.

Il est possible que des anticorps neutralisants (inhibiteurs) anti-FVIII se développent pendant le traitement des patients atteints d'hémophilie A, y compris avec AFSTYLA. L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une mauvaise réponse clinique. Aucune réaction de ce type n'a été signalée lors des essais cliniques portant sur AFSTYLA.

La classification en fonction de systèmes, classes ou d'organes et les termes privilégiés du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) ont été utilisés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1 : Ensemble des effets indésirables (EI) signalés – Classification en fonction de systèmes, classes ou d’organes de MedDRA**

MedDRA Système, classe ou organe	Effet indésirable Terme privilégié par MedDRA	N <sup>bre</sup> de sujets (N = 258) n (%), n <sup>bre</sup> d’EI	
		Tous EI	EI liés au traitement selon le chercheur
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Hypersensibilité	4 (1,6), 5	4 (1,6), 5
<b>Troubles du système nerveux</b>	Étourdissements	5 (1,9), 6	2 (0,8), 2
	Paresthésie	3 (1,2), 3	1 (0,4), 1
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Éruption cutanée	10 (3,9), 11	1 (0,4), 1
	Érythème	1 (0,4), 1	1 (0,4), 1
	Prurit	1 (0,4), 1	1 (0,4), 1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d’administration</b>	Pyrexie	9 (3,5), 10	1 (0,4), 1
	Douleur au point d’injection	2 (0,8), 2	1 (0,4), 1
	Frissons	1 (0,4), 2	1 (0,4), 2
	Sensation de chaleur	1 (0,4), 1	1 (0,4), 1

N = nombre total de sujets inclus dans les études

#### *Études cliniques en cours :*

Le développement d’inhibiteurs contre le facteur VIII a été rapporté dans une étude clinique en cours chez des patients qui n’avaient pas été préalablement traités. La majorité des patients présentant des inhibiteurs ont pu s’en remettre avec la poursuite du traitement par AFSTYLA.

#### **Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

*Parce que ces effets indésirables sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu’ils proviennent d’une population d’une taille inconnue, il n’est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d’établir un lien de cause à effet avec l’exposition au produit.*

L’effet indésirable suivant a été observé depuis la commercialisation d’AFSTYLA. Cette liste n’inclut pas les effets indésirables déjà rapportés au cours des études cliniques avec ASTYLA [voir **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**].

- *Troubles du système sanguin et lymphatique* : inhibition du facteur VIII



## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a pas d'interactions connues entre AFSTYLA et d'autres produits médicinaux. Vu l'absence d'études de compatibilité, AFSTYLA ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni avec des diluants ou solvants autres que ceux qui sont fournis dans l'emballage.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Le traitement avec AFSTYLA doit être initié sous la surveillance d'un médecin qui a de l'expérience avec le traitement de l'hémophilie.

Il incombe au médecin traitant de déterminer si un traitement des hémorragies à domicile et une prophylaxie des hémorragies s'imposent chez un patient atteint d'hémophilie A. Le médecin doit s'assurer qu'une formation adéquate est prévue pour l'emploi du médicament par le patient et doit réévaluer le traitement régulièrement.

### **Administration intraveineuse après reconstitution seulement.**

- Chaque flacon d'AFSTYLA contient l'activité en unités internationales (UI) de FVIII indiquée sur l'étiquette du flacon.
- La posologie d'AFSTYLA et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en FVIII, de l'endroit et de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état de la réponse clinique du patient.
- Le taux plasmatique de FVIII peut être surveillé par dosage chromogénique ou par épreuve de coagulation en une étape (veuillez consulter la sous-rubrique *Surveillance et examens de laboratoire* sous la rubrique *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Le dosage chromogénique reflète plus exactement le potentiel hémostatique clinique. Si l'épreuve de coagulation en une étape est utilisée pour surveiller le niveau d'activité FVIII dans le plasma, multiplier les résultats de l'épreuve en une étape par 2 pour obtenir l'équivalent des résultats du dosage chromogénique.

### Posologie recommandée et modification posologique

#### Calcul de la dose requise

Le calcul de la dose de facteur VIII se fonde sur un constat empirique, à savoir que 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel accroît le taux plasmatique de facteur VIII de 2 UI/dL.

*In vivo*, la hausse maximale attendue du taux de facteur VIII, exprimé en UI/dL (ou en % de la normale), est estimée au moyen de la formule suivante :

**Hausse estimée du taux de facteur VIII (UI/dL ou % de la normale) =  
[dose totale (UI)/poids corporel (kg)] x 2 (UI/dL par UI/kg)**

*In vivo*, la dose nécessaire à la hausse maximale désirée de facteur VIII est déterminée au moyen de la formule suivante :

**Dose (UI) = poids corporel (kg) x hausse désirée du FVIII (UI/dL ou % de la normale) x 0,5 (UI/kg par UI/dL)**

La posologie d'AFSTYLA doit toujours être réglée en fonction de l'état et de la réponse clinique du patient.

### Prophylaxie

- La posologie initiale recommandée est de 25 à 50 UI d'AFSTYLA par kg de poids corporel, administrée 2 ou 3 fois par semaine. La posologie initiale recommandée chez les enfants est de 20-50 UI d'AFSTYLA par kg de poids corporel administrée 2 ou 3 fois par semaine. Cependant, comme la clairance (calculée par kg de poids corporel) s'est révélée plus élevée chez les enfants (de 0 à 12 ans), il peut être nécessaire d'administrer AFSTYLA en dose plus forte et/ou plus souvent, selon le poids du patient (veuillez consulter la sous-rubrique *Pharmacocinétique* sous la rubrique *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).
- Le schéma posologique peut être réglé en fonction de la réponse du patient.

### Traitement et prévention des épisodes hémorragiques

Le [Tableau 2](#) présente un guide posologique sur l'emploi d'AFSTYLA pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques. Idéalement, le taux cible d'activité FVIII doit être atteint et maintenu à ce niveau-ci ou au-delà.

**Tableau 2 : Posologie pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques**

Type d'hémorragie	Taux d'activité FVIII nécessaire (% ou UI/dL)	Dose en UI/kg	Fréquence des doses (heures)
Hémarthrose naissante, saignement à la surface d'un muscle ou saignement dans la cavité buccale	20-40	10-20	Répéter l'injection toutes les 12-24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.
Hémarthrose plus étendue, saignement à la surface d'un muscle ou hématome	30-60	15-30	Répéter l'injection toutes les 12-24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.
Hémorragie menaçant le pronostic vital	60-100	30-50	Répéter l'injection toutes les 8-24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.

### Prise en charge périopératoire des hémorragies

Le [Tableau 3](#) présente un guide posologique sur l'emploi d'AFSTYLA pour la prise en charge périopératoire des hémorragies lors d'une intervention chirurgicale. Idéalement, le taux cible d'activité FVIII doit être atteint et le maintenu à ce niveau-ci ou au-delà.

**Tableau 3 : Posologie pour la prise en charge périopératoire des hémorragies**

Type d'hémorragie	Taux d'activité FVIII nécessaire (% ou UI/dL)	Dose en UI/kg	Fréquence des doses (heures) / Durée du traitement (jours)
<b>Mineure</b> (y compris extraction dentaire)	30-60	15-30	Répéter l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 journée, jusqu'à la guérison.
<b>Majeure</b>	80-100 (pré- et postopératoire)	40-50	Répéter l'injection toutes les 8-24 heures jusqu'à la guérison de la plaie, puis poursuivre pendant au moins 7 jours pour maintenir un taux d'activité FVIII de 30 à 60 % (UI/dL).

#### *Patients qui n'ont pas été préalablement traités*

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'AFSTYLA chez des patients qui n'ont pas été préalablement traités n'ont pas été établies.

#### **Administration**

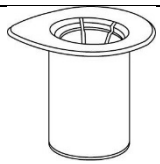

- Administrer AFSTYLA suivant une méthode aseptique.
- Administrer AFSTYLA à la température ambiante dans les 4 heures suivant la reconstitution.
- Pour l'injection d'AFSTYLA, l'utilisation des trousses d'administration fournies est recommandée. Sinon, l'échec de la thérapie peut avoir lieu en raison de l'adsorption du facteur VIII à la paroi interne de certains autres équipements pour injection.
- Administrer AFSTYLA par voie intraveineuse. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du bien-être et confort du patient.
- Le patient doit être observé en cas de réaction immédiate. En cas d'apparition d'une réaction indésirable possiblement liée à l'administration d'AFSTYLA, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée, en fonction de l'état clinique du patient.
- Une précaution à prendre avec tous les produits coagulants : le sang ne doit pas pénétrer dans la seringue en raison du risque de formation d'un caillot de fibrine.
- AFSTYLA est destiné à un usage unique seulement. Il ne contient pas d'agent de conservation. Éliminer tout produit partiellement utilisé selon les exigences locales.
- Il est fortement recommandé de consigner le nom du patient et le numéro de lot du produit lors de chaque administration d'AFSTYLA pour ainsi maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.


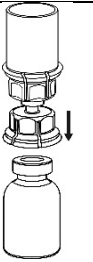
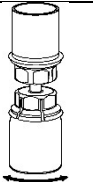
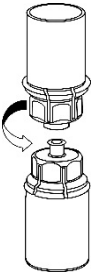

## Préparation et reconstitution


- Reconstituer AFSTYLA selon une technique aseptique, à l'aide du diluant et du dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> fournis dans l'emballage. La solution AFSTYLA ne doit pas être diluée davantage et doit être administrée au moyen d'une injection ou d'une tubulure de perfusion distincte.
- Ne pas mélanger AFSTYLA avec d'autres médicaments.
- Ne pas utiliser AFSTYLA après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Examiner la solution reconstituée à l'œil nu en recherchant la présence de particules avant de l'administrer. La solution doit être incolore, claire ou légèrement opalescente et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou contient des particules.

Les procédures décrites au [Tableau 4](#) sont des instructions générales pour la préparation et la reconstitution d'AFSTYLA.

**Tableau 4 : Reconstitution d'AFSTYLA**

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique lors de l'administration d'AFSTYLA.		
A	<b>PRÉPARATION</b> Préparer les flacons, le dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> et le matériel de perfusion. <b>S'assurer que les flacons d'AFSTYLA et de diluant sont à la température ambiante.</b> Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel d'administration.	
B	<b>RECONSTITUTION : suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer AFSTYLA.</b>	
1	<b>Nettoyer les bouchons</b> Retirer les capuchons des deux flacons (AFSTYLA et diluant). Nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un antiseptique et laisser sécher.	
2	<b>Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial<sup>®</sup></b> en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder le dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> dans son emballage transparent.	
3	<b>Préparer le flacon de diluant</b> Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre le dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> sans le sortir de son emballage. Enfoncer l'extrémité bleue du dispositif Mix2Vial <sup>®</sup> au centre du bouchon du flacon de diluant.	

4	<p><b>Retirer l’emballage du dispositif Mix2Vial®</b>          Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l’emballage dans lequel se trouve le dispositif Mix2Vial®. S’assurer de ne retirer que l’emballage et non le dispositif Mix2Vial®.</p>	
5	<p><b>Transférer le diluant dans le flacon d’AFSTYLA</b>          Placer le flacon d’AFSTYLA sur une surface plane et le tenir fermement. Inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial®, et fixer fermement l’extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® au bouchon du flacon d’AFSTYLA. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon d’AFSTYLA.</p>	
6	<p><b>Dissoudre AFSTYLA</b>          Tout en gardant les flacons du diluant et d’AFSTYLA reliés au dispositif Mix2Vial®, faire tourner doucement le flacon d’AFSTYLA afin de s’assurer que le produit est complètement dissous. Ne pas agiter le flacon.</p>	
7	<p><b>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide</b>          À l’aide d’une main, tenir l’extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® et de l’autre main tenir l’extrémité bleue du Mix2Vial® et puis dévisser le dispositif en deux parties.</p>	
8	<p><b>Remplir la seringue</b>          Aspirer de l’air dans une seringue vide et stérile. Utiliser la seringue fournie avec le produit. En gardant le flacon d’AFSTYLA à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial®. Appuyer sur le piston de la seringue afin d’injecter l’air dans le flacon de produit. Tout en gardant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon d’AFSTYLA et aspirer la solution avec la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>	

9	<p><b>Préparer le nécessaire de perfusion muni d'une tubulure microbore</b>  Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial® de la seringue. Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.</p>	
10	<p>Une fois reconstitué, le produit doit être utilisé immédiatement ou dans un délai de 4 heures.</p>	
C	<p><b>Administrer AFSTYLA en utilisant une technique aseptique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localiser une veine.</li> <li>• Nettoyer le(s) site(s) d'injection en utilisant une préparation antiseptique pour la peau. Laisser sécher chaque point d'injection avant de poursuivre.</li> <li>• Insérer l'aiguille dans la veine.</li> <li>• S'assurer que l'aiguille est bien placée.</li> <li>• Administrer AFSTYLA dans la veine par injection intraveineuse lente.</li> </ul>	

## SURDOSAGE

Aucun symptôme lié au surdosage n'a jamais été signalé chez un patient traité par AFSTYLA. Le cas d'un patient ayant reçu plus de deux fois la dose prescrite a été rapporté; aucun effet indésirable n'a été déclaré en lien avec ce surdosage.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

AFSTYLA est une protéine recombinante qui remplace le facteur VIII de coagulation manquant nécessaire à l'hémostase. AFSTYLA est un facteur VIII recombinant à chaîne unique formé par retrait de la majeure partie du domaine B présent dans le facteur VIII pleine longueur de type sauvage. Une fois activée, la molécule AFSTYLA possède une séquence d'acides aminés identique à celle du facteur VIIIa formé de facteur VIII pleine longueur endogène. En outre, la chaîne unique permet une forte liaison d'AFSTYLA au facteur von Willebrand.

## **Pharmacodynamique**

L'hémophilie A est un trouble congénital de la coagulation sanguine lié à l'X, caractérisé par un déficit en FVIII à l'origine de saignements abondants dans les articulations, les muscles ou les organes internes qui surviennent spontanément ou à la suite d'un accident ou d'une intervention chirurgicale. Le traitement de substitution permet d'augmenter la quantité de FVIII présente dans le plasma, corrigeant provisoirement le déficit et la tendance hémorragique.

## **Pharmacocinétique<sup>1,2</sup>**

### **Adultes (≥ 18 ans)**

Le comportement pharmacocinétique d'AFSTYLA a été étudié après l'injection d'une dose unique de 50 UI/kg par voie intraveineuse à 81 sujets préalablement traités.

Les valeurs pharmacocinétiques présentées au [Tableau 5](#) reflètent l'activité FVIII dans le plasma, mesurée au moyen du dosage chromogénique, après l'administration de la première dose (évaluation pharmacocinétique initiale). Les valeurs obtenues 3 à 6 mois après l'évaluation initiale étaient comparables à celles observées après l'administration de la première dose.

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne arithmétique, % de CV) obtenus après l'injection d'une dose unique d'AFSTYLA de 50 UI/kg comparée à une dose unique d'Advate de 50 UI/kg (dosage chromogénique)**

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>AFSTYLA à 50 UI/kg (N = 81)</b>	<b>Advate 50 UI/kg (N = 27)</b>
RP (UI/dL)/(UI/kg)	2,00 (20,8)	2.32 (16.4)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	106 (18,1)	116 (15.5)
ASC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dL)	1960 (33,1)	1550 (35.5)
t <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0)	13.3 (32.8)
TRM (h)	20,4 (25,8)	17.1 (32.5)
CL (mL/h/kg)	2,90 (34,4)	3.68 (38.2)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	55,2 (20,8)	57.1 (19.7)

RP : récupération progressive notée 30 minutes après l'injection; C<sub>max</sub> : concentration maximale; ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps extrapolée à l'infini; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; V<sub>ss</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

Les paramètres pharmacocinétiques d'AFSTYLA ont été évalués chez 10 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) et 39 enfants (âgés de 1 à < 12 ans) qui avaient reçu une dose unique de 50 UI/kg d'AFSTYLA par injection intraveineuse.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués en tenant compte de l'activité FVIII dans le plasma, mesurée au moyen du dosage chromogénique.

**Tableau 6 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques selon le groupe d'âge (moyenne arithmétique, % de CV) obtenus après l'injection d'une dose unique d'AFSTYLA de 50 UI/kg (dosage chromogénique)**

Paramètre pharmacocinétique	0 à < 6 ans (N = 20)	6 à < 12 ans (N = 19)	12 à < 18 ans (N = 10)
RP (UI/dL)/(UI/kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)	1,69 (24,8)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)	89,7 (24,8)
ASC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dL)	1080 (31,0)	1170 (26,3)	1540 (36,5)
t <sub>1/2</sub> (h)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)	14,3 (33,3)
TRM (h)	12,4 (25,0)	12,3 (16,8)	20,0 (32,2)
CL (mL/h/kg)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)	3,80 (46,9)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)	68,5 (29,9)

RP : récupération progressive notée 30 minutes après l'injection chez les 12 à < 18 ans et 60 minutes après l'injection chez les 1 à < 12 ans; C<sub>max</sub> : concentration maximale; ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps extrapolée à l'infini; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; V<sub>ss</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

- Conserver au réfrigérateur entre +2 °C et +8°C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. AFSTYLA peut être conservé à la température ambiante (maximum +25 °C) pendant une seule période ne dépassant pas 3 mois.
- Au moment de sortir le produit du réfrigérateur pour le conserver à la température ambiante, noter la nouvelle date de péremption (soit 3 mois après la date où le produit est retiré du réfrigérateur) à l'endroit désigné sur la boîte.
- Une fois laissé à la température ambiante, le produit ne doit pas être réfrigéré de nouveau.
- Ne pas utiliser AFSTYLA après la date de péremption inscrite sur le flacon, ou après la nouvelle date de péremption notée sur la boîte au moment de sortir le produit du réfrigérateur, selon la première de ces deux dates.

**Une fois reconstitué**, le produit doit être administré immédiatement ou dans un délai maximal de 4 heures.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AFSTYLA (Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique) se présente sous forme de poudre ou de masse friable lyophilisée stérile et apyrogène, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, et sans agent de conservation, à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables (diluant) pour l'administration intraveineuse. Il est offert en flacon à usage unique contenant la quantité d'activité réelle de FVIII indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte du produit, exprimée en unités internationales (UI). Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 2500 UI ou 3000 UI d'AFSTYLA.



**Ingrédients non médicamenteux :** chlorure de calcium, chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, saccharose.

**Tableau 7 : Volume de diluant pour la reconstitution**

Format d'AFSTYLA lyophilisé	Volume de diluant	Concentration du produit reconstitué
250 UI	2,5 mL	100 UI/mL
500 UI	2,5 mL	200 UI/mL
1000 UI	2,5 mL	400 UI/mL
1500 UI	5 mL	300 UI/mL
2000 UI	5 mL	400 UI/mL
2500 UI	5 mL	500 UI/mL
3000 UI	5 mL	600 UI/mL

L'emballage contient un flacon à usage unique contenant AFSTYLA, un flacon d'Eau stérile pour préparations injectables (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial<sup>®</sup>, une notice et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un nécessaire de perfusion.

Aucune des composantes de l'emballage d'AFSTYLA ne contient de latex.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique

Dénomination chimique : Ionoctocog alfa

Formule et masse moléculaires : Le rVIII-SingleChain est une glycoprotéine à chaîne unique constituée de 1444 acides aminés et ayant un poids moléculaire de ~170 kDa.

Formule développée : Le rVIII-SingleChain est formé par retrait de la majorité du domaine B présent dans le facteur VIII pleine longueur de type sauvage et de 4 acides aminés du domaine acide a3 adjacent (acides aminés 765 à 1652 du facteur VIII pleine longueur). Cette liaison nouvellement formée des chaînes lourde et légère de facteur VIII présente un nouveau site de N-glycosylation. Étant donné le retrait du site de clivage par la furine (présent entre les domaines B et a3 dans le facteur VIII de type sauvage), AFSTYLA est une molécule de facteur VIII à chaîne unique. Une fois activée, la molécule AFSTYLA possède une séquence d'acides aminés identique à celle du facteur VIIIa formé de facteur VIII pleine longueur endogène.

Propriétés physicochimiques : poudre ou masse friable de couleur blanche à légèrement jaunâtre; solvant limpide et incolore pour reconstituer la solution aux fins de l'injection.

#### **Caractéristiques du produit**

AFSTYLA est un facteur VIII recombinant à chaîne unique (rVIII-SingleChain) produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Il est formé par troncature du domaine B présent dans le facteur VIII pleine longueur de type sauvage et retrait de 4 acides aminés du domaine acide a3 adjacent (acides aminés 765 à 1652 du facteur VIII pleine longueur). AFSTYLA est une molécule de facteur VIII à chaîne unique issue d'une liaison covalente de chaînes lourde et légère, d'où une stabilité accrue et une plus forte affinité pour le facteur von Willebrand. Les modifications post-traductionnelles sont comparables à celles du facteur VIII endogène.

Pour déterminer la puissance en unités internationales (UI), on procède à un dosage chromogénique.

#### **Inactivation des virus**

AFSTYLA est purifié par un processus contrôlé comportant plusieurs étapes, incluant deux méthodes de réduction virale dont les modes d'action se complètent – soit le traitement par solvant-détergent et la filtration au moyen de filtres dont les pores mesurent en moyenne 19 nm (Planova 20N) – ainsi que la chromatographie d'immunoaffinité VIIISelect (capacité de réduction virale).

## ÉTUDES CLINIQUES<sup>3,4</sup>

Le comportement pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité d'AFSTYLA ont été évalués lors de deux essais : une étude menée chez des adultes et des adolescents et une étude réalisée chez des enfants. Le profil pharmacocinétique d'AFSTYLA observé dans ces études a permis de déterminer l'efficacité hémostatique du produit dans la prévention et le traitement des hémorragies. L'étude chez les adultes et les adolescents a également permis de déterminer l'efficacité hémostatique d'AFSTYLA dans la prise en charge périopératoire des hémorragies de sujets opérés.

**Tableau 8 : Organisation de l'étude et aspect démographique**

Numéro d'étude	Organisation de l'étude / Type d'étude	Nombre de sujets	Âge médian (Gamme)	Sexe
Étude 1001	Étude prospective, multicentrique ouverte avec sous étude sur la prise en charge périopératoire  Innocuité, efficacité et pharmacocinétique	174 sujets <sup>a</sup>  <i>Sous étude sur la prise en charge périopératoire: 13 sujets</i>	31,3 (12, 64) ans	Mâles
Étude 3002	Étude prospective, multicentrique ouverte  Innocuité, efficacité et pharmacocinétique	84 sujets <sup>a</sup> <b>0 à &lt; 6 ans:</b> 35 sujets (dont 20 sujets avec des données de pharmacocinétique) <b>≥ 6 à &lt;12 ans:</b> 49 sujets (dont 19 sujets avec des données de pharmacocinétique)	7,0 (1, 11) ans	Mâles

<sup>a</sup> Population pour l'innocuité

L'étude chez les adultes et les adolescents regroupait 175 patients préalablement traités (PPT) de sexe masculin atteints d'hémophilie A grave (activité FVIII endogène < 1 %) âgés de 12 à 65 ans (dont 14 adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans). Parmi les 175 sujets admis, 174 ont reçu au moins une dose d'AFSTYLA; l'efficacité a pu être évaluée chez 173 (99 %) d'entre eux, et 161 (92,5 %) sujets ont complété l'étude. En tout, 120 (69,0 %) sujets ont été exposés au traitement pendant au moins 50 jours, dont 52 (29,9 %) pendant au moins 100 jours. Au total, 14 592 injections ont été administrées; le nombre médian d'injections par patient était de 67,0 (de 1 à 395).

L'étude chez les enfants regroupait 84 PPT de sexe masculin atteint d'hémophilie A grave (dont 35 étaient âgés de 0 à < 6 ans et 49, de ≥ 6 à < 12 ans). L'ensemble des 84 sujets admis a reçu au moins une dose d'AFSTYLA; l'efficacité a pu être évaluée chez 83 (99 %) d'entre eux. En tout, 65 (77,4 %) sujets ont été exposés au traitement pendant au moins 50 jours, dont 8 (9,5 %) pendant au moins 100 jours. Au total, 5313 injections ont été administrées; le nombre médian d'injections par patient était de 59 (de 4 à 145).

### **Traitement et prévention des épisodes hémorragiques**

Dans l'étude menée chez les adultes et les adolescents ( $\geq 12$  ans), 848 épisodes hémorragiques ont été traités par AFSTYLA. L'efficacité du traitement a été évaluée par le chercheur dans 835 de ces cas. La majorité des saignements siégeaient dans des articulations. La dose médiane par injection utilisée pour traiter un épisode hémorragique s'est établie à 31,7 UI/kg.

Dans l'étude menée chez les enfants ( $\leq 12$  ans), 347 épisodes hémorragiques ont été traités par AFSTYLA. L'efficacité du traitement a été évaluée par le chercheur dans tous les cas. La majorité des saignements siégeaient dans des articulations. La dose médiane par injection utilisée pour traiter un épisode hémorragique s'est établie à 27,3 UI/kg.

Le [Tableau 9](#) présente un résumé de l'efficacité d'AFSTYLA dans le traitement des épisodes hémorragiques.

**Tableau 9: Efficacité\* d'AFSTYLA dans le traitement des épisodes hémorragiques**

	<b>Adultes et adolescents (<math>\geq 12</math> à 65 ans)</b>	<b>Enfants (0 à &lt; 12 ans)</b>
<b>Épisodes hémorragiques traités</b>	<b>(N = 848)</b>	<b>(N = 347)</b>
<b>Nombre d'injections</b>		
1 injection, n (%)	686 (80,9 %)	298 (85,9 %)
2 injections, n (%)	107 (12,6 %)	34 (9,8 %)
3 injections, n (%)	29 (3,4 %)	8 (2,3 %)
> 3 injections, n (%)	26 (3,1 %)	7 (2,0 %)
<b>Évaluation de l'efficacité par le chercheur*</b>	<b>(N = 835)</b>	<b>(N = 347)</b>
Excellente ou bonne, n (%)	783 (93,8 %)	334 (96,3 %)
Modérée, n (%)	52 (6,2 %)	12 (3,5 %)
Nulle, n (%)	0	1 (0,3 %)

\* **Excellente** : Soulagement de la douleur et/ou atténuation des signes d'hémorragie (réduction de l'enflure et de la sensibilité et/ou augmentation de l'amplitude de mouvement en cas d'hémorragie musculosquelettique) en l'espace d'environ 8 heures après la première perfusion; **Bonne** : Soulagement de la douleur et/ou atténuation des signes d'hémorragie environ 8 heures après la première perfusion, mais nécessité d'une seconde perfusion pour l'obtention de l'hémostase; **Modérée** : Effet favorable probable ou léger en l'espace d'environ 8 heures après la première perfusion, et plus de deux perfusions nécessaires pour l'obtention de l'hémostase; **Nulle** : Atténuation nulle ou aggravation (signes d'hémorragie) après la première perfusion; nécessité d'une intervention hémostatique supplémentaire au moyen d'une autre préparation de facteur VIII, d'un cryoprécipité ou de plasma pour l'obtention de l'hémostase

## *Prophylaxie*

Lors des études menées tant chez les enfants que chez les adultes et les adolescents, le schéma prophylactique était déterminé par le chercheur, en fonction du phénotype hémorragique et du traitement par le FVIII que suivait le patient avant son admission à l'étude. Dans l'étude menée chez les adultes et les adolescents ( $\geq 12$  ans), le traitement prophylactique par AFSTYLA a été administré 3 fois par semaine chez 54 % des 146 sujets, 2 fois par semaine chez 32 % des sujets et tous les 2 jours chez 6 % des sujets; 8 % des sujets ont reçu un autre schéma. Pendant le traitement prophylactique, 63 (43 %) des 146 sujets n'ont présenté aucune hémorragie, et aucune hémorragie grave ou à risque mortel (p. ex., hémorragie intracrânienne) n'est survenue. Pour les sujets qui ont reçu un traitement prophylactique avant et pendant l'étude, la fréquence annualisée des hémorragies spontanées (FAHs) médianes observées était de 5 épisodes hémorragiques par année pour la période avant l'étude, et 0 épisodes hémorragiques pendant l'étude. Selon une régression de Poisson, la FAHs a été significativement réduite de 88 % ( $p < 0.0001$ ). La dose médiane prescrite aux sujets traités 3 fois et 2 fois par semaine était de 30 UI/kg et de 35 UI/kg par injection, respectivement.

Dans l'étude menée chez les enfants ( $\leq 12$  ans), le traitement prophylactique par AFSTYLA a été administré 2 fois par semaine chez 54 % des 80 sujets, 3 fois par semaine chez 30 % des sujets et tous les 2 jours chez 4 % des sujets; 12 % des sujets ont reçu un autre schéma posologique. Pendant le traitement prophylactique, 21 (26 %) des 80 sujets n'ont présenté aucune hémorragie. La seule hémorragie grave (dans l'articulation de la hanche) survenue lors de l'étude chez les enfants a été traitée avec succès. Sous traitement prophylactique, la FAH globale s'est établie à 3,69, soit une valeur médiane de 2,30 chez les sujets recevant le traitement 3 fois par semaine et de 4,37 chez ceux traités 2 fois par semaine. La FAHs était identique avec ces deux schémas (0,00). La dose médiane prescrite aux sujets traités 3 fois et 2 fois par semaine était de 32 UI/kg et de 35 UI/kg par injection, respectivement.

Le [Tableau 10](#) montre la FAHs observée avec le traitement prophylactique et l'administration sur demande dans le cadre des deux études.

**Tableau 10 : Comparaison de la fréquence annualisée des hémorragies (FAH) selon le traitement par AFSTYLA**

	Étude chez les adultes et adolescents		Étude chez les enfants	
	Prophylaxie (N = 146)	Sur demande (N = 27)	Prophylaxie (N = 80)	Sur demande (N = 3)
FAH globale Médiane (IIQ*)	1,14 (0–4,2)	19,64 (6,2–46,5)	3,69 (0–7,2)	78,56 (35,1–86,6)
Fréquence annualisée des hémorragies spontanées (FAHs) Médiane (IIQ*)	0 (0–2,4)	11,73 (2,8–36,5)	0 (0–2,2)	31,76 (0–42,7)
Nombre de sujets n’ayant eu aucun épisode hémorragique	63 (43,2 %)	1 (3,7 %)	21 (26,3 %)	0

\* IIQ : intervalle interquartile, selon les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> centiles

#### *Traitement et prévention des hémorragies périopératoires*

Dans le cadre de l’étude menée chez les adultes et les adolescents, 13 sujets ont subi en tout 16 interventions chirurgicales. Dans l’ensemble, l’efficacité hémostatique d’AFSTYLA en prophylaxie périopératoire a été jugée excellente par les chercheurs dans 15 des 16 cas, et bonne dans le 16<sup>e</sup> cas ([Tableau 11](#)). La dose médiane de FVIII administrée le jour de l’intervention était de 89,4 UI/kg (extrêmes : 40,5 et 108,6 UI/kg).

**Tableau 11 : Efficacité d'AFSTYLA en prophylaxie périopératoire**

Intervention	Évaluation de l'efficacité*	Dose totale de FVIII (UI/kg) (avant et pendant l'intervention)
Extraction des dents de sagesse	Excellente	51,09
Réparation d'une hernie abdominale	Excellente	47,89
Remplacement du coude	Excellente	108,58
Arthroplastie de la cheville	Excellente	76,83
Remplacement du genou (5)	Excellente (4) Bonne (1)	92,49
		100,9
		67,26
		105,79
		86,09
Cholécystectomie et allongement du tendon d'Achille associé au redressement des orteils droits	Excellente	105,95
Circoncision (3)	Excellente (3)	99,04
		92,74
		81,5
Fixation interne par réduction chirurgicale (ORIF), cheville droite	Excellente	89,36
Retrait d'un dispositif, cheville droite	Excellente	40,45

\* **Excellente** : Hémostase ne différant pas significativement de la normale sur le plan clinique (comparable à celle qu'on s'attend d'observer au cours d'une intervention similaire chez un patient n'ayant pas de déficit en FVIII) en l'absence d'une autre intervention hémostatique, et tant que la perte sanguine estimée durant la chirurgie ne dépasse pas de plus de 20 % la perte prévue durant le type de chirurgie en question; **Bonne** : Hémostase dans la normale ou légèrement déficiente sur le plan quantitatif et/ou qualitatif (p. ex, léger suintement, allongement du temps écoulé avant l'obtention de l'hémostase et saignements modérément accrus comparativement à ce qu'on observerait chez un patient n'ayant pas de déficit en FVIII, en l'absence d'une autre intervention hémostatique) ou perte sanguine estimée > 20 %, mais ≤ 30 % supérieure à la perte prévue durant le type de chirurgie en question; **Modérée** : Hémostase modérément déficiente sur le plan quantitatif et/ou qualitatif (p. ex., hémorragie modérée difficile à maîtriser) et perte sanguine estimée plus grande que celle définie dans la catégorie « Bonne »; **Médiocre/Nulle** : Hémostase gravement déficiente sur le plan quantitatif et/ou qualitatif (p. ex., hémorragie grave difficile à maîtriser) et/ou nécessité d'une intervention hémostatique supplémentaire au moyen d'une autre préparation de facteur VIII, d'un cryoprécipité ou de plasma pour l'obtention de l'hémostase

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Veillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

## MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## TOXICOLOGIE<sup>5,6</sup>

Le programme d'études toxicologiques a été mené au moyen de doses uniques ou répétées administrées en bolus à des rongeurs et à d'autres espèces animales. Les rats et les singes ont été retenus, d'une part parce que ce sont les animaux habituellement choisis pour ce type d'études toxicologiques et d'autre part, parce que le rVIII-SingleChain exerce son activité pharmacologique chez ces espèces.

L'administration en bolus i.v. de doses uniques de 50, 250 ou 1500 UI/kg de poids corporel de rVIII-SingleChain a été évaluée chez des rats et des singes. Les deux espèces ont bien toléré, sans manifestation de toxicité significative, une dose unique de rVIII-SingleChain ayant atteint 1500 UI/kg administrée par voie i.v. La dose sans effet nocif observable (DSENO) a été établie à 1500 UI/kg chez les deux espèces.

Des études sur l'administration de doses répétées (traitement quotidien pendant 28 jours consécutifs) ont été réalisées, toujours chez des rats et des singes, puisqu'en pratique clinique, le traitement prophylactique de l'hémophilie A doit être suivi à vie.

Chez le rat, le rVIII-SingleChain a été administré par voie i.v. à des doses de 50, 250 et 1250 UI/kg.

Dans l'ensemble, le rVIII-SingleChain, injecté par voie intraveineuse (bolus) à des doses qui ont atteint 1250 UI/kg/jour, a été bien toléré. Aucun signe de toxicité n'a été noté. Une réponse immunitaire contre la protéine humaine hétérologue, se traduisant par la formation d'anticorps anti-rVIII-SingleChain, s'est manifestée après 16 et 28 jours de traitement par le rVIII-SingleChain. Dans le cadre de cette étude, la DSENO a été de 1250 UI/kg, soit la dose maximale utilisée.

Administré par voie i.v. à des doses de 50, 150 et 500 UI/kg chez le singe, le rVIII-SingleChain a également été bien toléré. Une réponse immunitaire contre la protéine humaine hétérologue, se traduisant par la formation d'anticorps anti-rVIII-SingleChain, s'est manifestée après 13 et 28 jours de traitement par le rVIII-SingleChain. Dans le cadre de cette étude, la DSENO a été de 500 UI/kg, soit la dose maximale utilisée.



L'évaluation de la tolérance locale était prévue dans les études tant avec dose unique qu'avec doses répétées, chez le rat et le singe. La tolérance s'est révélée bonne par suite de l'administration i.v. De plus, une autre étude a été menée sur la tolérance locale, cette fois chez le lapin; l'absence de signe local ou général de réaction au traitement a amené les chercheurs à conclure que la tolérance du rVIII-SingleChain était bonne à la suite d'une administration intraveineuse, intra-artérielle et périverneuse.

Lors d'un essai *in vivo* sur la thrombogénicité chez les lapins [Giles et al, 1980; Wessler et al, 1955], le rVIII-SingleChain a fait preuve d'un pouvoir thrombogène minime à la dose de 1000 UI/kg, la DSENO s'établissant à 500 UI/kg.

Ni la génotoxicité du rVIII-SingleChain *in vitro*, ni son pouvoir carcinogène *in vivo* n'ont été évalués. Aucune étude sur la toxicité du rVIII-SingleChain pour la reproduction et le développement chez l'animal n'a été réalisée.

## RÉFÉRENCES

1. Giles AR, Johnston M, Hoogendoorn H, Blajchman M, Hirsh J. The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates: I. The relationship between in vitro characteristics and in vivo thrombogenicity in rabbits. *Thromb Res* 1980;17(3-4):353-66.
2. Wessler S, Ward K, Ho C. Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis. *J Clin Invest* 1955;34:647-51.
3. Mahlangu J, Kuliczowski K, Abdul Karim F, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'ng S, Chowdary P, Escobar MA, Djambas Khayat C, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, St. Ledger K, Pabinger I, AFFINITY Investigators. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016; 128(5): 630-637.
4. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St. Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017. 15: 636-644.
5. Giles AR, Johnston M, Hoogendoorn H, Blajchman M, Hirsh J. The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates: I. The relationship between in vitro characteristics and in vivo thrombogenicity in rabbits. *Thromb Res*. 1980; 17(3-4):353-66.
6. Wessler S, Ward K, Ho C. Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis. *J. Clin. Invest*. 1955; 34, 647-651.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.**

### **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

#### **AFSTYLA™**

Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique

Veillez lire attentivement ce qui suit avant le début de votre traitement par **AFSTYLA**. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'**AFSTYLA**. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie et du traitement, et demandez-lui s'il possède de l'information nouvelle sur **AFSTYLA**.

#### **À quoi sert AFSTYLA?**

AFSTYLA (Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique) remplace le facteur de coagulation (facteur VIII) qui fait défaut chez les personnes atteintes d'hémophilie A. L'hémophilie A est une maladie héréditaire qui fait en sorte que le sang ne coagule pas normalement.

AFSTYLA ne contient pas de protéines provenant du plasma humain.

AFSTYLA sert à prévenir et à traiter les hémorragies, et peut être utilisé chez tous les patients atteints d'hémophilie A. AFSTYLA peut réduire le nombre d'épisodes hémorragiques s'il est utilisé régulièrement (prophylaxie) et diminuer le risque de lésions articulaires associé aux hémorragies. Il se peut que votre professionnel de la santé vous prescrive AFSTYLA si vous subissez une intervention chirurgicale.

AFSTYLA n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Von Willebrand.

#### **Comment AFSTYLA agit-il?**

AFSTYLA est un facteur VIII (de coagulation) injectable fabriqué au moyen de la technologie de recombinaison génétique. Le facteur VIII intervient dans la coagulation du sang. Si le sang contient trop peu de ce facteur ou n'en contient pas du tout, il ne coagulera pas aussi rapidement qu'il le devrait, d'où une tendance plus marquée aux hémorragies. AFSTYLA remplace le facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A afin de permettre que leur sang puisse coaguler.

#### **Quels sont les ingrédients d'AFSTYLA?**

Ingrédients médicinaux : Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium, chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, saccharose.

**AFSTYLA est offert sous les formes posologiques suivantes :**

AFSTYLA (Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique) se présente sous forme de poudre ou de masse friable lyophilisée stérile et apyrogène, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, et sans agents de conservation, à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables (diluant) pour l'administration intraveineuse. Il est offert en flacon à usage unique contenant la quantité d'activité FVIII indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte du produit, exprimée en unités internationales (UI). Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 2500 UI ou 3000 UI d'AFSTYLA, à reconstituer dans le volume de diluant (Eau stérile pour préparations injectables) fourni, indiqué dans le tableau ci-dessous.

Format d'AFSTYLA lyophilisé	Volume de diluant	Concentration du produit reconstitué
250 UI	2,5 mL	100 UI/mL
500 UI	2,5 mL	200 UI/mL
1000 UI	2,5 mL	400 UI/mL
1500 UI	5 mL	300 UI/mL
2000 UI	5 mL	400 UI/mL
2500 UI	5 mL	500 UI/mL
3000 UI	5 mL	600 UI/mL

L'emballage contient un flacon à usage unique contenant AFSTYLA, un flacon d'Eau stérile pour préparations injectables (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial<sup>®</sup>, une notice et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un nécessaire de perfusion.

Aucune des composantes de l'emballage d'AFSTYLA ne contient de latex.

**MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**N'utilisez pas AFSTYLA si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à risque mortel après l'avoir pris;
- vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients ou aux protéines de hamster.

**Pour éviter les effets secondaires et faire bon usage du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser AFSTYLA. Parlez-lui de votre condition médicale ou de vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des allergies, y compris des allergies aux protéines de hamster;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car on ignore si AFSTYLA peut nuire au fœtus;
- vous allaitez, car on ignore si AFSTYLA passe dans le lait maternel et s'il peut nuire au bébé.

AFSTYLA peut provoquer des réactions allergiques. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement et cessez le traitement en présence des symptômes suivants : éruption cutanée ou urticaire, démangeaisons, oppression dans le thorax ou la gorge, difficulté à respirer, léger vertige, étourdissements, nausées ou baisse de la tension artérielle.

Il se peut que des inhibiteurs du facteur VIII se forment dans votre organisme. Ces inhibiteurs font partie de votre système immunitaire. Si de tels inhibiteurs se développent, ils pourraient empêcher AFSTYLA d'exercer son effet. Votre professionnel de la santé demandera peut-être des prises de sang de temps à autre afin de rechercher la présence d'inhibiteurs. Le développement d'inhibiteurs a été observé chez des patients n'ayant pas été traités préalablement et ces patients courent un plus grand risque de développement d'inhibiteurs.

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

### **Comment prendre AFSTYLA :**

AFSTYLA est administré directement dans la circulation sanguine (par voie intraveineuse). AFSTYLA doit être administré conformément aux instructions de votre professionnel de la santé. Vous devez apprendre comment vous faire des injections intraveineuses, soit auprès d'un membre de votre équipe soignante ou dans un centre de traitement de l'hémophilie. De nombreux patients atteints d'hémophilie A apprennent à s'injecter AFSTYLA eux-mêmes ou avec l'aide d'un membre de leur famille.

### **Administration intraveineuse après reconstitution seulement.**

### **Administration d'AFSTYLA à domicile**

N'essayez pas de vous administrer le médicament à moins d'avoir été formé par un professionnel de la santé ou dans un centre de traitement de l'hémophilie.

Vous devez toujours suivre les instructions données par votre professionnel de la santé. Les étapes ci-dessous sont des directives générales sur l'utilisation d'AFSTYLA. Si vous avez un doute sur les étapes à suivre, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de prendre AFSTYLA. Si vous prévoyez un voyage, parlez-en à votre professionnel de la santé. Jetez la solution inutilisée, le(s) flacon(s) vide(s) et toute autre fourniture médicale utilisée dans un contenant approprié, réservé aux déchets médicaux.

## Administration

- Travaillez toujours sur une surface plane et propre, et lavez-vous les mains avant de procéder aux étapes suivantes. Administrez AFSTYLA suivant une méthode aseptique.
- Administrez AFSTYLA à la température ambiante dans les 4 heures suivant la reconstitution.
- Pour l'injection d'AFSTYLA, l'utilisation des trousse d'administration fournies est recommandée. Sinon, l'échec de la thérapie peut avoir lieu en raison de l'adsorption du facteur VIII à la paroi interne de certains autres équipements pour injection.
- Administrez AFSTYLA par voie intraveineuse.
- Une précaution à prendre avec tous les produits coagulants : le sang ne doit pas pénétrer dans la seringue en raison du risque de formation d'un caillot de fibrine.
- AFSTYLA est destiné à un usage unique seulement. Il ne contient pas d'agent de conservation. Éliminer tout produit partiellement utilisé.
- Consignez votre nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration d'AFSTYLA, pour maintenir un lien entre les deux.

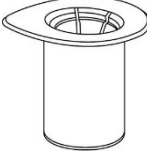
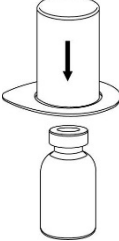



## Préparation et reconstitution

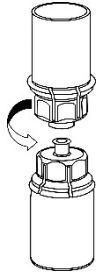

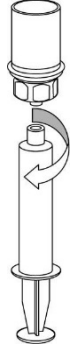
- Reconstituer AFSTYLA selon une technique aseptique, à l'aide du diluant et du dispositif Mix2Vial® fournis dans l'emballage. La solution AFSTYLA ne doit pas être diluée davantage et doit être administrée au moyen d'une injection ou d'une tubulure de perfusion distincte.
- Ne pas mélanger AFSTYLA avec d'autres médicaments.
- Ne pas utiliser AFSTYLA après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Examiner la solution reconstituée à l'œil nu en recherchant la présence de particules avant de l'administrer. La solution doit être incolore, claire ou légèrement opalescente et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou contient des particules. Si l'emballage est ouvert ou endommagé, n'utilisez pas le produit; communiquez avec votre professionnel de la santé.

Le tableau ci-après présente des instructions générales pour la préparation et la reconstitution d'AFSTYLA.

### Reconstitution d'AFSTYLA

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique lors de l'administration d'AFSTYLA.	
A	<b>PRÉPARATION</b> Préparer les flacons, le dispositif Mix2Vial® et le matériel de perfusion. <b>S'assurer que les flacons d'AFSTYLA et de diluant sont à la température ambiante.</b> Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel d'administration.

B	<b>RECONSTITUTION</b> : suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer AFSTYLA.	
1	<p><b>Nettoyer les bouchons</b> Retirer les capuchons des deux flacons (AFSTYLA et diluant). Nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un antiseptique et laisser sécher.</p>	
2	<p><b>Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial®</b> en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder le dispositif Mix2Vial® dans son emballage transparent.</p>	
3	<p><b>Préparer le flacon de diluant</b> Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre le dispositif Mix2Vial® sans le sortir de son emballage. Enfoncer l'extrémité bleue du dispositif Mix2Vial® au centre du bouchon du flacon de diluant.</p>	
4	<p><b>Retirer l'emballage du dispositif Mix2Vial®</b> Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage dans lequel se trouve le dispositif Mix2Vial®. S'assurer de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.</p>	
5	<p><b>Transférer le diluant dans le flacon d'AFSTYLA</b> Placer le flacon d'AFSTYLA sur une surface plane et le tenir fermement. Inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial®, et fixer fermement l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® au bouchon du flacon d'AFSTYLA. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon d'AFSTYLA.</p>	
6	<p><b>Dissoudre AFSTYLA</b> Tout en gardant les flacons du diluent et d'AFSTYLA reliés au dispositif Mix2Vial®, faire tourner doucement le flacon d'AFSTYLA afin de s'assurer que le produit est complètement dissous. Ne pas agiter le flacon.</p>	

7	<p><b>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide</b>  À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® et de l'autre main tenir l'extrémité bleue du Mix2Vial® et puis dévisser le dispositif en deux parties.</p>	
8	<p><b>Remplir la seringue</b>  Aspirer de l'air dans une seringue vide et stérile. Utiliser la seringue fournie avec le produit. En gardant le flacon d'AFSTYLA à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial®. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter l'air dans le flacon de produit. Tout en gardant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon d'AFSTYLA et aspirer la solution avec la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>	
9	<p><b>Préparer le nécessaire de perfusion muni d'une tubulure microbore</b>  Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial® de la seringue. Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.</p>	
10	<p>Une fois reconstitué, le produit doit être utilisé immédiatement ou dans un délai de 4 heures.</p>	
C	<p><b>Administrer AFSTYLA en utilisant une technique aseptique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localiser une veine.</li> <li>• Nettoyer le(s) site(s) d'injection en utilisant une préparation antiseptique pour la peau. Laisser sécher chaque point d'injection avant de poursuivre.</li> <li>• Insérer l'aiguille dans la veine.</li> <li>• S'assurer que l'aiguille est bien placée.</li> <li>• Administrer AFSTYLA dans la veine par injection intraveineuse lente.</li> </ul>	



### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose d'AFSTYLA qui vous convient selon votre poids, la gravité de votre hémophilie A et le lieu de l'hémorragie. Il demandera peut-être des prises de sang après votre traitement par AFSTYLA pour s'assurer que votre sang contient suffisamment de facteur VIII pour coaguler. Si le saignement ne cesse pas après l'administration d'AFSTYLA, appelez votre professionnel de la santé immédiatement. Suivez les directives de votre professionnel de la santé à la lettre pour ce qui est de la dose et de la fréquence des perfusions d'AFSTYLA.

### **Surdose :**

Aucun symptôme lié au surdosage n'a jamais été signalé chez un patient traité par AFSTYLA.

Si vous pensez vous être injecté une trop grande quantité d'AFSTYLA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée. Prenez immédiatement la dose suivante et poursuivez le traitement selon les directives de votre médecin ou de votre pharmacien.

### **Conservation**

- Conserver au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. AFSTYLA peut être conservé à la température ambiante (maximum +25 °C) pendant une seule période ne dépassant pas 3 mois.
- Au moment de sortir le produit du réfrigérateur pour le conserver à la température ambiante, noter la nouvelle date de péremption (soit 3 mois après la date où le produit est retiré du réfrigérateur) à l'endroit désigné sur la boîte.
- Une fois laissé à la température ambiante, le produit ne doit pas être réfrigéré de nouveau.
- Ne pas utiliser AFSTYLA après la date de péremption inscrite sur le flacon, ou après la nouvelle date de péremption notée sur la boîte au moment de sortir le produit du réfrigérateur, selon la première de ces deux dates.

**Une fois reconstitué**, le produit doit être administré immédiatement ou dans un délai maximal de 4 heures.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AFSTYLA?**

Les effets secondaires suivants sont fréquents avec l'emploi d'AFSTYLA : éruption cutanée, pyrexie (fièvre), étourdissements, hypersensibilité (réactions allergiques) et paresthésie (picotement ou engourdissement de la peau). Les autres effets secondaires possibles comprennent douleur au point d'injection, érythème (rougeur de la peau), prurit (démangeaisons), frissons et sensation de chaleur. Un seul effet indésirable grave a été observé au cours des essais cliniques menés sur AFSTYLA et c'était un cas d'hypersensibilité.

Il se peut que des inhibiteurs du facteur VIII se forment dans votre organisme. Ces inhibiteurs font partie de votre système immunitaire. Si de tels inhibiteurs se développent, ils pourraient empêcher AFSTYLA d'exercer son effet. Votre professionnel de la santé demandera peut-être des prises de sang de temps à autre afin de rechercher la présence d'inhibiteurs.

Lorsque vous recevez AFSTYLA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également l'encadré *Mises en garde et précautions importantes*.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

#### **Trois façons de déclarer :**

- Aller sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
  - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet, à l'adresse <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

adversereporting@cslbehring.com

**Pour en savoir plus sur AFSTYLA :**

Communiquez avec votre professionnel de la santé.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé sur le [site Web de Santé Canada](#), le site du fabricant à l'adresse [www.cslbehring.ca](http://www.cslbehring.ca), ou encore en composant le 1-866-773-7721.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

**Date d'approbation :** Le 19 septembre 2019