MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[PR]Alhemo™

injection de concizumab

Solution pour injection sous-cutanée

15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)
300 mg/3 mL (100 mg/mL)

Code ATC : B02BX

Antihémorragique

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

Date d'approbation initiale :
10 mars 2023

Date de révision :
26 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267314

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	à déterminer

TABLE DES MATIÈRES

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

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et modification posologique 5
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 10
7.1 Populations particulières 11
7.1.1 Femmes enceintes 11
7.1.2 Allaitement 11
7.1.3 Enfants 12
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
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants 13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 13

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 14
9.3 Interactions médicament-médicament 14
9.4 Interactions médicament-aliment 14
9.5 Interactions médicament-plante médicinale 14
9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire 14

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 14
10.1 Mode d'action 14
10.2 Pharmacodynamie 14
10.3 Pharmacocinétique 15

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 16

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 16

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 18

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 18
14 ESSAIS CLINIQUES 18
14.1 Essais cliniques par indication 18
Patients hémophiles avec inhibiteurs 18
14.3 Immunogénicité 21
15 MICROBIOLOGIE 21
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Alhemo (injection de concizumab) est indiqué pour le traitement des patients adolescents et adultes (âgés de 12 ans ou plus) atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII [FVIII]) présentant des inhibiteurs du FVIII ou atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX [FIX]) présentant des inhibiteurs du FIX et nécessitant une prophylaxie de routine afin de prévenir ou réduire la fréquence des saignements.

L'expérience clinique avec Alhemo chez les patients connus pour être atteints d'hémophilie légère ou modérée est limitée.

1.1 Enfants

- **Enfants (de 12 à moins de 18 ans) :** D'après les données présentées à Santé Canada et examinées par cet organisme, l'innocuité et l'efficacité d'Alhemo chez les patients adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les patients adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité d'Alhemo chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les études cliniques ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si le profil bienfait-risque global d'Alhemo est favorable chez ces patients.

2 CONTRE-INDICATIONS

Alhemo est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et emballage [6].

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec l'utilisation d'Alhemo :

- **Événements thromboemboliques**

Des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients traités par Alhemo. Avant l'instauration du traitement par Alhemo, les patients doivent cesser leur traitement prophylactique par des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII.

Les patients présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques ont été exclus des études cliniques et il faut évaluer avec soin si les bienfaits potentiels du traitement par Alhemo l'emportent sur le risque potentiel de complications thromboemboliques chez ces patients.

Les patients qui nécessitent des agents court-circuitants pour des saignements perthérapeutiques légers ou modérés doivent recevoir la dose efficace la plus faible possible de ces agents afin de réduire le risque d'événements thromboemboliques (voir la section Mises en garde et précautions [7]).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit débuter sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémophilies et/ou des troubles hémorragiques.
- Avant l'instauration du traitement par Alhemo, les patients doivent cesser leur traitement prophylactique par des agents court-circuitants. Le traitement par un facteur VII recombinant activé (FVIIra) doit être interrompu au moins 12 heures avant le début du traitement par Alhemo, et le traitement par un concentré du complexe de prothrombine activée (CCPA) doit être interrompu au moins 48 heures avant le début du traitement par Alhemo.
- Les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du FVIII doivent cesser de prendre l'émicizumab 6 mois avant de commencer le traitement par Alhemo.
- Le traitement doit être amorcé en l'absence de tout saignement.
- Alhemo est conçu pour être auto-administré par les patients ou administré par un aidant (p. ex. un parent) uniquement après une formation appropriée par un professionnel de la santé.
- Les injections intramusculaires doivent être évitées, bien que celles-ci puissent se produire par inadvertance, en particulier chez les patients maigres et plus jeunes, pour qui on recommande d'injecter dans un pli de peau lâchement retenu.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le schéma posologique recommandé d'Alhemo est une dose d'attaque de 1 mg/kg le jour 1 suivie d'une dose quotidienne initiale de 0,2 mg/kg, laquelle est suivie d'une dose d'entretien quotidienne individuelle, conformément au calendrier suivant :

- Jour 1 : une dose d'attaque de 1 mg/kg une seule fois.
- Jour 2 et jusqu'à l'établissement de la dose d'entretien individuelle (voir plus bas) : dose uniquotidienne de 0,20 mg/kg.
- 4 semaines après le début du traitement : mesure de la concentration plasmatique du concizumab avant l'administration de la dose par dosage immunoenzymatique du concizumab (ELISA) au moyen d'une épreuve validée par un laboratoire agréé.
- Une fois la concentration plasmatique du concizumab de la semaine 4 obtenue, la dose d'entretien individuelle peut être établie comme indiqué ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 Dose d'entretien individuelle basée sur la concentration plasmatique du concizumab

Concentration plasmatique du concizumab	Dose uniquotidienne d'Alhemo
< 200 ng/mL	0,25 mg/kg
200-4 000 ng/mL	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/mL	0,15 mg/kg

Bien qu'Alhemo puisse être administré à tout moment de la journée, on recommande de conseiller aux patients d'injecter le médicament à la même heure chaque jour, afin d'éviter d'administrer des doses trop rapprochées.

La dose d'entretien individuelle doit être établie dès que possible (dès l'obtention de la concentration plasmatique du concizumab de la semaine 4) et au plus tard 6 à 8 semaines après le début du traitement. La dose d'entretien individuelle ne doit être déterminée que chez les patients qui respectent leur dose quotidienne initiale. Les patients qui oublient des doses quotidiennes d'affilée pendant cette phase de détermination de la dose doivent en informer leur professionnel de la santé afin qu'on puisse établir une nouvelle période de 4 semaines d'administration ininterrompue de la dose quotidienne avant la mesure des concentrations plasmatiques du concizumab.

Dans l'étude sur l'hémophilie NN7415-4311 (explorer7), parmi les 97 patients qui disposaient d'une concentration plasmatique de concizumab à la semaine 4, 74,2 % (n = 72) ont continué à recevoir la dose quotidienne de 0,2 mg/kg, 24,7 % (n = 24) ont vu leur dose augmentée à 0,25 mg/kg par jour et 1,0 % (n = 1) ont vu leur dose diminuée à 0,15 mg/kg.

Pour les patients dont la concentration plasmatique de concizumab est > 4 000 ng/mL et qui nécessitent une réduction de dose à 0,15 mg/kg, une nouvelle mesure de la concentration de concizumab doit être envisagée. Idéalement, la deuxième mesure de la concentration de concizumab doit être effectuée 8 semaines après l'instauration de la dose plus faible pour s'assurer que les patients atteignent l'état d'équilibre. Si la concentration plasmatique demeure supérieure à 4 000 ng/mL, les bienfaits d'Alhemo doivent être évalués par rapport au risque accru d'événements thromboemboliques.

Des mesures supplémentaires de la concentration plasmatique du concizumab peuvent également être effectuées après 8 semaines de traitement par la même dose d'entretien selon l'état de santé du patient. Par exemple, cela doit être envisagé si un patient présente une fréquence accrue des saignements ou une comorbidité susceptible d'altérer son système de coagulation ou le métabolisme/l'excrétion du médicament.

Dans certains cas, une surveillance plus fréquente de type thérapeutique des concentrations plasmatiques du concizumab peut être considérée comme appropriée (semi-annuelle ou annuelle), mais cela devra faire l'objet d'une discussion avec le patient.

Personnes âgées (> 65 ans)
Aucune modification posologique (autre que le réglage de la dose d'entretien individuelle) n'est recommandée chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Enfants (< 12 ans)
L'efficacité et l'innocuité d'Alhemo chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique
Aucune modification posologique (autre que le réglage de la dose d'entretien individuelle) n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique (voir la section Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique [10.3]). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe ≤ 30 mL/min/1,73 m^2) et d'insuffisance hépatique grave (AST ou ALT > 3 x LSN combiné à un taux de bilirubine totale > 1,5 x LSN) n'étaient pas inclus dans les essais cliniques.

Conseils sur l'utilisation d'un traitement pour les saignements perthérapeutiques
Aucune modification posologique d'Alhemo ne doit être effectuée en cas de saignements perthérapeutiques.

Les professionnels de la santé doivent discuter avec tous les patients et/ou les soignants de la dose et du calendrier d'utilisation des agents court-circuitants, au besoin, pendant la prophylaxie

par Alhemo, y compris l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pour réduire au minimum le risque d'événements thromboemboliques en cas de saignement léger ou modéré, ce qui comprend une dose maximale de 100 U/kg de CCPA dans les 24 heures suivantes. Pour les saignements graves, il peut être nécessaire de suivre le schéma posologique fourni sur l'étiquette approuvée d'un agent court-circuitant, mais cela doit être fondé sur le jugement clinique tenant compte du risque d'événements thromboemboliques potentiellement mortels.

Prise en charge en contexte periopératoire
Aucune modification posologique d'Alhemo n'est nécessaire en cas de chirurgie mineure.

Pour les interventions chirurgicales majeures, consulter un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles hémorragiques. Puisqu'il n'existe aucune expérience clinique avec l'utilisation d'Alhemo pendant des interventions chirurgicales majeures, car cette utilisation n'était pas permise dans les protocoles d'essai clinique en raison du potentiel de risques accrus d'événements thromboemboliques chez ces patients, il est généralement recommandé d'interrompre l'administration d'Alhemo 4 jours avant une intervention chirurgicale majeure, puis de reprendre la dose d'entretien quotidienne normale (0,15, 0,20 ou 0,25 mg/kg) 10 à 14 jours après la chirurgie, en fonction du tableau clinique global du patient.

Après une intervention chirurgicale majeure, il se pourrait que les saignements d'un patient ne soient pas bien maîtrisés avec Alhemo pendant au moins deux semaines après la reprise du traitement, car un tel laps de temps peut s'écouler avant que les concentrations plasmatiques du concizumab n'atteignent les valeurs thérapeutiques appropriées. Consulter les monographies des agents court-circuitants pour connaître les directives d'utilisation chez les patients atteints d'hémophilie après une intervention chirurgicale majeure.

Traitement par induction de la tolérance immunitaire (ITI)
L'innocuité et l'efficacité d'Alhemo chez les patients qui reçoivent un traitement continu par induction de la tolérance immunitaire n'ont pas été établies.

Calcul de la dose
La dose (en mg) est calculée comme suit :

Poids corporel du patient (kg) x dose (1, 0,15, 0,20 ou 0,25 mg/kg) = quantité totale (mg) d'Alhemo à administrer.

La dose est ajustée par paliers de :

- 0,1 mg avec le stylo de 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL) (bleu);
- 0,4 mg avec le stylo de 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) (brun); et
- 1,0 mg avec les stylos de 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL) et de 300 mg/3 mL (100 mg/mL) (couleur or).

Le professionnel de la santé doit aider le patient à déterminer, en arrondissant, la dose injectable appropriée sur le stylo. Idéalement, les patients devraient se faire prescrire et utiliser un stylo qui peut administrer la dose d'entretien quotidienne requise en une seule injection.

4.4 Administration

- Alhemo est offert sous forme de stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus de calibre 32 et d'une longueur de 4 mm. Le stylo contient plusieurs doses.
- Administrer Alhemo par injection sous-cutanée (SC) dans l'abdomen ou la cuisse en

alternant les points d'injection tous les jours. Les injections sous-cutanées ne doivent pas être administrées dans les régions où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure, ou les zones où il y a des grains de beauté, des cicatrices ou des vergetures.
- Toujours utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Alhemo est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune. Les particules de protéine translucides sont acceptables. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou contient des particules étrangères solides.
- Alhemo peut être auto-administré ou administré par un soignant, pourvu qu'une formation adéquate ait été fournie par un professionnel de la santé, et après la lecture des directives d'utilisation.
- Chaque stylo prérempli d'Alhemo doit être utilisé par un seul et même patient. Les stylos d'Alhemo ne doivent pas être partagés entre les patients, même lorsque l'aiguille est changée.
- Les injections intramusculaires doivent être évitées, bien que celles-ci puissent se produire par inadvertance, en particulier chez les patients maigres et plus jeunes, pour qui on recommande d'injecter dans un pli de peau lâchement retenu.

4.5 Dose oubliée

Il est important que chaque patient respecte son schéma posologique quotidien (voir la section Mises en garde et précautions [7], Généralités).

Doses oubliées avant la détermination de la dose d'entretien
La dose d'entretien risque de ne pas être correctement déterminée chez les patients qui oublient des doses avant la mesure de leur concentration plasmatique du concizumab après 4 semaines. Les patients doivent reprendre le traitement dès que possible et informer leur professionnel de la santé des doses oubliées afin qu'une nouvelle période d'administration ininterrompue de 4 semaines soit entamée avant la mesure des concentrations plasmatiques du concizumab.

Doses oubliées après la détermination de la dose d'entretien
Les lignes directrices suivantes sur la posologie, fondées sur la modélisation pharmacocinétique de population (PopPK), peuvent s'appliquer **UNIQUEMENT** lorsqu'un patient a oublié ou négligé de prendre sa dose d'entretien uniquotidienne. Elles **ne s'appliquent pas** aux patients qui ont omis des doses pour d'autres raisons (p. ex., une intervention chirurgicale).

- Une dose quotidienne oubliée : le patient doit reprendre la dose d'entretien quotidienne sans prendre de dose supplémentaire.
- Deux à six doses quotidiennes oubliées d'affilée : le patient doit communiquer immédiatement avec son professionnel de la santé. Bien que le traitement par le concizumab puisse être repris à la dose d'entretien, après un examen minutieux du tableau clinique, on pourrait demander au patient de prendre la dose quotidienne deux fois (en deux injections séparées correspondant chacune à une dose quotidienne), puis de continuer à prendre la dose d'entretien quotidienne le lendemain. La double dose peut être administrée sous la supervision d'un professionnel de la santé.
- Sept doses quotidiennes ou plus oubliées d'affilée : le patient doit communiquer immédiatement avec son professionnel de la santé. Le patient pourrait devoir recevoir une nouvelle dose d'attaque avant de continuer à prendre sa dose d'entretien quotidienne le lendemain, après un examen minutieux du tableau clinique.

Pour les doses omises **pour d'autres raisons** (p. ex., une intervention chirurgicale), le patient doit suivre les instructions de la monographie de produit (voir la section Dose recommandée et modification posologique [4.2]) ou reprendre la dose d'entretien quotidienne selon les directives de

son professionnel de la santé.

En cas de doute, le patient doit communiquer avec son professionnel de la santé.

5 SURDOSAGE

Il existe peu de données sur la surdose d'Alhemo.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les patients qui reçoivent accidentellement une surdose doivent également communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé et faire l'objet d'une surveillance étroite.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable dans un stylo jetable prérempli à usage multiple 15 mg (10 mg/mL) 60 mg (40 mg/mL) 150 mg (100 mg/mL) 300 mg (100 mg/mL)	Chlorhydrate de L-arginine L-histidine Chlorure de sodium Saccharose Polysorbate 80 Phénol Eau pour injection Acide chlorhydrique Hydroxyde de sodium

Alhemo est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune qui peut contenir des particules de protéine translucides. Alhemo est offert dans les présentations suivantes :

- 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL) dans un stylo prérempli à usage unique avec un bouton-doseur et un porte-cartouche bleus;
- 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) dans un stylo prérempli à usage unique avec un bouton-doseur et un porte-cartouche bruns;
- 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL) dans un stylo prérempli à usage unique avec un bouton-doseur et un porte-cartouche de couleur or;
- 300 mg/3 mL (100 mg/mL) dans un stylo prérempli à usage unique avec un bouton-doseur et un porte-cartouche de couleur or.

Le stylo prérempli est emballé dans une boîte. Alhemo est offert dans un emballage contenant 1 stylo. Les aiguilles pour injection ne sont pas incluses.

L'usage d'Alhemo est recommandé avec les aiguilles NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm). Si l'aiguille dépasse 4 mm, il faut utiliser une technique qui réduit au minimum le risque d'injection intramusculaire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES [3].

Généralités

Au début du traitement par Alhemo, les professionnels de la santé doivent expliquer au patient ou à son aidant que l'oubli d'une ou de plusieurs doses d'Alhemo peut nuire de manière significative à l'efficacité du produit et à la capacité d'établir une dose d'entretien appropriée. Si le patient ou l'aidant ne peut pas respecter le schéma posologique quotidien, d'autres options de traitement devraient être envisagées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune preuve qu'Alhemo altère la capacité d'une personne à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Hématologique

Événements thromboemboliques
Les événements thromboemboliques (ETE) graves signalés avec Alhemo ont entraîné une pause dans le développement clinique du produit de mars à août 2020, après quoi on a mis en œuvre un nouveau schéma posologique basé sur les concentrations plasmatiques du concizumab (voir la section Posologie et administration [4]).

Les patients traités par Alhemo doivent être informés des signes et symptômes des événements thromboemboliques et être surveillés à cet égard. Les patients qui ont présenté des événements thromboemboliques lors des essais cliniques avaient été récemment exposés à d'autres agents hémostatiques avant l'administration d'Alhemo.

La demi-vie des agents court-circuitants et de l'émicizumab doit être prise en compte lors du passage à Alhemo (voir la section Posologie et administration [4]).

Les patients doivent être informés du type de traitement utilisé pour les saignements perthérapeutiques. Dans les cas où d'autres agents hémostatiques sont nécessaires pour traiter des saignements perthérapeutiques légers ou modérés, on recommande d'administrer la dose efficace la plus faible possible (voir la section Posologie et administration [4]).

Les patients étaient exclus des études cliniques s'ils présentaient un risque élevé d'événements thromboemboliques, et il convient d'évaluer avec soin si les bienfaits potentiels du traitement par Alhemo l'emportent sur le risque potentiel de complications thromboemboliques chez ces patients. Les facteurs de risque comprennent les antécédents personnels ou familiaux d'ETE, l'obésité, les arythmies, l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, une chirurgie majeure récente et un âge avancé, lesquels doivent être soupesés collectivement pour chaque patient. De plus, les patients atteints d'affections entraînant une surexpression du facteur tissulaire (p. ex. maladie athéroscléreuse avancée, blessure par écrasement, cancer ou septicémie) peuvent présenter un risque accru d'événements thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID) avec l'administration d'Alhemo.

Dans les études cliniques, une corrélation positive a été observée entre les concentrations plasmatiques du concizumab et les concentrations plasmatiques des D-dimères et du fragment 1+2 de la prothrombine (voir Effets indésirables [8]).

En cas d'événement thromboembolique présumé, il faut cesser de façon permanente le traitement par Alhemo, effectuer différents tests et examens plus approfondis, et instaurer un traitement médical approprié.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été observées avec Alhemo, entraînant parfois une hospitalisation et l'arrêt permanent du traitement. Les patients doivent être informés des signes des réactions d'hypersensibilité aiguës pendant leur traitement par Alhemo. Cesser l'utilisation d'Alhemo en cas de symptômes d'hypersensibilité et instaurer un traitement approprié.

Immunogénicité
Des anticorps anti-concizumab et des anticorps anti-concizumab neutralisants ont été signalés chez 25 % et 6,5 %, respectivement, des patients traités par Alhemo dans les essais cliniques (voir Essais cliniques, Immunogénicité [14.3]). La plupart des patients qui présentaient des anticorps anti-concizumab n'ont pas présenté de changement dans leurs concentrations plasmatiques du concizumab, ni d'augmentation des saignements ou tout autre problème d'innocuité; cependant, deux cas de réduction de l'efficacité d'Alhemo (le premier dans un essai clinique et l'autre dans un programme d'accès à titre humanitaire) ont été signalés.

En présence de signes cliniques de perte d'efficacité (p. ex. augmentation des saignements perthérapeutiques), une évaluation rapide par un médecin doit être demandée afin de déterminer l'étiologie, après quoi on peut envisager la possibilité de changer le traitement.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité
Les études menées auprès d'animaux n'attestent pas d'effets nuisibles directs ou indirects sur la fertilité (voir la section Toxicologie non clinique [16]). On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité chez les humains. Par conséquent, l'effet d'Alhemo sur la fertilité masculine et féminine est inconnu.

Contraception
Les femmes en âge de procréer qui reçoivent Alhemo doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par Alhemo et jusqu'à 7 semaines après la fin du traitement. Le professionnel de la santé traitant doit évaluer les bienfaits et les risques du type de contraceptif utilisé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique n'a évalué l'utilisation d'Alhemo chez les femmes enceintes. Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec Alhemo, car la plupart des patients traités par Alhemo sont des hommes. On ignore si Alhemo peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction. Alhemo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence d'Alhemo dans le lait maternel, l'effet sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. On sait que les IgG humaines sont présentes dans le

lait maternel humain. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson doivent être soupesés avec le besoin clinique de la mère à l'égard d'Alhemo et tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson allaité découlant d'Alhemo ou de l'affection maternelle sous-jacente.

7.1.3 Enfants

Quarante-deux patients adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) ont été inclus dans l'étude clinique principale NN7415-4311 (explorer7) visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Alhemo chez des patients hémophiles présentant des inhibiteurs. L'expérience clinique avec Alhemo est limitée chez les patients âgés de moins de 12 ans (voir Effets indésirables, Effets indésirables observés dans les essais cliniques [8.2.1] et Essais cliniques, Résultats de l'étude [14.2]).

Le profil d'innocuité était semblable chez les patients adolescents et adultes.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer le profil bienfait-risque global d'Alhemo chez ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Patients hémophiles avec inhibiteurs
Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) sont rapportés dans l'étude clinique principale NN7415-4311 (explorer7). Les patients inclus dans les analyses de l'innocuité et de l'efficacité avaient été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:2 dans le groupe 1 (n = 19), pour y recevoir un traitement sur demande par des agents court-circuitants, ou dans le groupe 2 (n = 33), pour y recevoir une prophylaxie par Alhemo (voir les résultats sur l'efficacité dans la section Essais cliniques [14]). D'autres patients non répartis aléatoirement traités par Alhemo dans les groupes 3 et 4 de l'étude ont été inclus dans la population globale d'évaluation de l'innocuité d'Alhemo pour un total de 114 patients hémophiles avec inhibiteurs (78 adultes et 36 adolescents).

L'analyse de l'innocuité comprend les événements signalés chez les patients recevant Alhemo avant une pause du traitement de l'essai clinique, à une dose d'attaque de 1,0 mg/kg le jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg, ainsi que les événements signalés chez les patients traités avec le schéma posologique recommandé d'Alhemo après la pause clinique (voir Posologie et administration [4]).

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.

Patients hémophiles avec inhibiteurs
Quatorze patients traités par Alhemo ont présenté 18 événements indésirables graves, y compris une réaction d'hypersensibilité (0,9 %) et un événement thromboembolique (0,9 %), tous deux ayant entraîné l'arrêt permanent d'Alhemo.

Les EIT courants (≥ 5 %) sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Effets indésirables survenus en cours de traitement (≥ 5 %) chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs traités par Alhemo dans l'étude NN7415-4311 (explorer7)

Classe de système ou d'organe	**Fréquence**
EI (terme privilégié, MedDRA)	**N = 114**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Réactions au point d'injection*	22,8 %
Pyrexie	5,3 %
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures	7,0 %
Investigations	
Augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine	6,1 %
Augmentation des D-dimères de la fibrine	5,3 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie	11,4 %
Affections du système nerveux	
Mal de tête	5,3 %

Réactions au point d'injection* : Comprend les termes privilégiés suivants : éruption cutanée au point d'injection, érythème au point d'injection, urticaire au point d'injection, réaction au point d'injection, ecchymose au point d'injection, hématome au point d'injection, enflure au point d'injection, prurit au point d'injection, hémorragie au point d'injection, hypoesthésie au point d'injection, induration au point d'injection et douleur au point d'injection.

Réactions au point d'injection
Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 26 (22,8 %) des patients. Les symptômes les plus fréquemment signalés étaient l'érythème au point d'injection (7,9 %) et les ecchymoses au point d'injection (3,5 %). Une éruption cutanée modérée au point d'injection a entraîné l'interruption du traitement par Alhemo.

Augmentation des valeurs de laboratoire des D-dimères de la fibrine et du fragment 1+2 de la prothrombine
Des taux accrus de D-dimères de la fibrine ont été signalés chez 6 (5,3 %) patients et des taux accrus de fragment 1+2 ont été observés chez 7 (6,1 %) patients. La concentration plasmatique du concizumab présente une corrélation positive avec les D-dimères de la fibrine et les fragments 1+2 de la prothrombine, témoignant de l'effet hémostatique du concizumab.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Patients hémophiles avec inhibiteurs
Le profil d'innocuité d'Alhemo était semblable chez les patients adolescents et les adultes. Les données cliniques sont limitées chez les enfants de moins de 12 ans.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Patients hémophiles avec inhibiteurs
Les effets indésirables suivants, moins fréquents, mais importants, ont été signalés lors des essais cliniques sur Alhemo.

Troubles vasculaires : événements thromboemboliques (0,9 %)
Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (2,6 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit (0,9 %)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses
Des études ont été menées pour déterminer s'il existe des interactions additives et synergiques entre Alhemo et d'autres facteurs hémostatiques, y compris le FVII recombinant activé (FVIIra).

9.3 Interactions médicament-médicament

Les études d'interaction pharmacodynamique *in vitro* et *ex vivo* ont montré que les effets du concizumab administré en concomitance avec le FVIIra, les CCPA, le FVIIIr ou le FIXr étaient principalement additifs, avec un effet synergique représentant jusqu'à 40 % de l'effet total observé.

Après la pause du traitement, de nouvelles mesures de sécurité ont été introduites, recommandant la dose efficace la plus faible possible d'agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII pour traiter les saignements perthérapeutiques légers ou modérés chez les patients recevant Alhemo pour réduire les risques thromboemboliques. Pour les saignements graves, cela peut nécessiter la dose recommandée sur l'étiquette en fonction du jugement clinique (voir Posologie et administration [4]).

Les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du FVIII doivent cesser de prendre l'émicizumab au moins 180 jours avant de recevoir Alhemo (voir la section Posologie et administration [4]).

9.4 Interactions médicament-aliment
Aucune interaction avec les aliments n'a été établie, car Alhemo est administré par voie sous-cutanée.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale
Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire
Des études *in vitro* n'ont montré aucune interférence pertinente d'Alhemo sur les épreuves standard du temps de Quick et du temps de céphaline activée, ou sur les mesures de l'activité du FVIII ou du FIX au moyen des épreuves chromogène et de coagulation. De plus, aucune influence pertinente n'a été observée dans les épreuves sur les anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII ou le FIX (test Bethesda).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action
Le concizumab est un anticorps inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (anti-IVFT) qui se lie au domaine Kunitz-2 de l'IVFT et empêche ce dernier de se lier au facteur X activé (FXa). L'activité réduite de l'IVFT par le concizumab permet au FXa, produit par le complexe facteur de coagulation VII activé (FVIIa)/facteur tissulaire (FT), d'augmenter la production de thrombine et la formation subséquente de caillots, favorisant l'hémostase chez les patients hémophiles.

10.2 Pharmacodynamie
Dans l'étude NN7415-4311 (explorer7), la moyenne géométrique (CV %) de l'IVFT à l'état libre (concentrations plasmatiques de l'IVFT non lié au concizumab) chez les patients traités en prophylaxie par le concizumab est passée de 88,3 (20 %) ng/mL au début de l'étude à 10,7 (105 %) ng/mL à la semaine 24 et la concentration maximale moyenne de la thrombine a augmenté pour atteindre l'intervalle normal attendu pour le plasma.

10.3 Pharmacocinétique

Le concizumab a démontré une pharmacocinétique non linéaire, avec une exposition générale au concizumab, mesurée par l'ASC et la C_{max} augmentant de façon plus importante que proportionnellement à la dose. Ce comportement pharmacocinétique non linéaire est causé par le phénomène appelé « élimination du médicament médiée par la cible » (*Target-Mediated Drug Disposition*, TMDD), qui survient lorsque le concizumab se lie à un IVFT ancré sur une cellule endothéliale, puis est éliminé sous forme de complexe médicament-cible.

L'exposition au concizumab était semblable entre les patients atteints d'hémophilie A et ceux atteints d'hémophilie B.

La concentration à l'état d'équilibre a été atteinte aux environs de la semaine 4 après l'administration d'une dose uniquotidienne de 0,20 mg/kg suivant une dose d'attaque de 1 mg/kg le jour 1, selon l'estimation du modèle pharmacocinétique.

Les concentrations moyennes géométriques du concizumab à l'état d'équilibre chez les patients adolescents et adultes atteints d'hémophilie (≥ 12 ans) avec inhibiteurs ayant reçu le schéma posologique recommandé sont présentées au tableau 5.

Tableau 5 Concentrations du concizumab à l'état d'équilibre au cours d'un intervalle posologique de 24 heures à la semaine 24 (étude NN7415-4311 [explorer7])

Paramètres	Toutes les doses d'entretien (0,15, 0,20 ou 0,25 mg/kg) N = 99[a]
$C_{max,éq}$ (ng/mL), moyenne géométrique (CV %)	1 167,1 (128 %)
$C_{min,éq}$ (ng/mL), moyenne géométrique (CV %)	665,4 (221 %)
Rapport C_{max}/C_{min}, moyenne (É.-T.)	2,2 (5,2)

$C_{max,éq}$: concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre; $C_{min,éq}$: concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre.
[a] Recevant Alhemo (schéma posologique).

Absorption

À la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 0,05 à 3 mg/kg de concizumab chez des sujets en bonne santé et des patients hémophiles, le délai avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale de concizumab (t_{max}) se situait entre 8 et 99 heures (4,1 jours). La biodisponibilité du concizumab après une administration sous-cutanée a été estimée à 77,7 % selon la modélisation pharmacocinétique de population.

Distribution

L'estimation fondée sur un modèle du volume de distribution à l'état d'équilibre pour un sujet typique est de 5,92 L.

Métabolisme

Le métabolisme du concizumab n'a pas été étudié. Les anticorps IgG sont principalement catabolisés par protéolyse lysosomale, puis éliminés ou réutilisés par le corps.

Élimination

Les voies linéaires et non linéaires contribuent à l'élimination du concizumab. En raison de l'élimination non linéaire, la demi-vie dépend de la concentration du concizumab. Une demi-vie terminale chez les sujets en bonne santé et les patients hémophiles ayant reçu une dose sous-cutanée unique de 0,25 à 3 mg/kg a été mesurée dans la plage de 39 heures (1,6 jour) à 195 heures (8,1 jours). Après plusieurs injections sous-cutanées et selon une analyse pharmacocinétique de population, la clairance linéaire était d'environ 0,192 L/jour (0,008 L/h) et la demi-vie estimée à la C_{min} à l'état d'équilibre (665 ng/mL) était d'environ 38 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** L'exposition moyenne au concizumab était légèrement plus faible chez les adolescents (≥ 12 ans) que chez les adultes.
- **Personnes âgées :** Les études cliniques sur le concizumab n'ont pas réuni suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse déterminer une quelconque différence dans les expositions comparativement aux patients plus jeunes.
- **Insuffisance hépatique :** Aucun essai dédié n'a évalué l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du concizumab. Parmi les 112 patients traités par le concizumab dans l'étude explorer7, 4 patients ont présenté une élévation des enzymes hépatiques (ALT ou AST ≥ 1,5 x LSN). Aucun effet sur l'exposition au concizumab n'a été observé.
- **Insuffisance rénale :** Aucun essai dédié n'a évalué l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du concizumab. Parmi les 112 patients traités selon le schéma posologique du concizumab dans l'étude explorer7, 5 patients présentaient un DFGe < 90 mL/min/1,73 m^2 au moment de l'administration de la dose d'attaque. Aucun effet sur l'exposition au concizumab n'a été observé.
- **Poids corporel :** Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au concizumab à l'état d'équilibre augmente avec le poids corporel.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Avant l'utilisation : Conserver le produit au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Après la première utilisation : Conserver au réfrigérateur pendant une période maximale de 28 jours entre 2 °C et 8 °C ou à une température ambiante inférieure à 30 °C. Inscrire la date de la première utilisation dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte.

Conserver Alhemo (inutilisé) avec le capuchon en place et dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Alhemo ne doit pas être conservé dans un endroit exposé à la lumière directe du soleil et le stylo Alhemo doit être conservé à l'abri de la chaleur directe. Ne pas congeler et ne pas conserver Alhemo près d'un élément réfrigérant dans le réfrigérateur. Ne pas utiliser Alhemo s'il a été congelé ou conservé à des températures supérieures à 30 °C.

Toujours retirer l'aiguille après chaque injection, puis la jeter de façon sécuritaire, et conserver le stylo prérempli Alhemo sans qu'une aiguille n'y soit fixée. Utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir toute contamination.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On conseille aux patients de lire attentivement les directives d'utilisation avant d'utiliser le stylo Alhemo. Les directives d'utilisation du stylo Alhemo sont fournies dans la boîte.

Alhemo doit être limpide à légèrement opalescent et incolore à légèrement jaune. Les particules de protéine translucides sont acceptables. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou contient des particules étrangères solides.

L'écoulement du stylo Alhemo doit être vérifié avant chaque injection.

Ranger le stylo sans qu'une aiguille n'y soit fixée. Cela assure l'administration de la dose exacte et prévient la contamination, l'infection et les fuites.

Le stylo Alhemo ne doit pas être rempli de nouveau.

Le stylo Alhemo est destiné à être utilisé par une seule personne.

On conseille aux patients de jeter les aiguilles pour injection après chaque injection.

Tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique
Nom propre : Alhemo

Nom chimique : concizumab

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$ et 149 kDA

Caractéristiques du produit :
Le concizumab est un anticorps IgG4 monoclonal humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Pour conserver la grande affinité pour le domaine Kunitz 2 (K2) de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (IVFT), 7 mutations inversées ont été incluses. Finalement, pour prévenir la formation de demi-anticorps, la sérine à la position 241 (annotation de Kabat) dans la chaîne lourde a été remplacée par une proline (Ser241Pro).

Aucune matière première d'origine animale ou humaine n'est utilisée dans le processus de fabrication du concizumab.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Patients hémophiles avec inhibiteurs

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

Tableau 6 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'hémophilie A avec inhibiteurs et l'hémophilie B avec inhibiteurs

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
NN7415-4311 (explorer7)	Étude de phase III ouverte et à répartition aléatoire, avec deux groupes supplémentaires sans répartition aléatoire	Alhemo, sous-cutanée, une fois par jour	Répartis aléatoirement : Groupes 1 (aucune prophylaxie) et 2 (prophylaxie par Alhemo) : N = 52 (27 atteints d'HAaI et 25 atteints d'HBaI) Groupes 3 et 4 (prophylaxie par Alhemo) : N = 81 (53 atteints d'HAaI et 28 atteints d'HBaI)	Moyenne : 28,1 (12-67)	Masculin

L'étude NN7415-4311 (explorer7) était un essai ouvert de phase III, multicentrique et international, qui a évalué l'innocuité et l'efficacité d'Alhemo (injection de concizumab) comme prophylaxie de routine chez des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs (HAaI) et des patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs (HBaI) âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 25 kg. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:2 pour recevoir un traitement sur demande par des agents court-circuitants (groupe 1, n = 19) ou un traitement prophylactique quotidien par Alhemo (groupe 2, n = 33). Deux groupes supplémentaires (groupes 3 et 4) ont inclus des patients non répartis aléatoirement traités par Alhemo qui ont contribué à l'évaluation globale de l'innocuité de cet anticorps monoclonal anti-IVFT (voir Effets indésirables [8]).

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient un taux de plaquettes ≤ 100 x 10^9/L, un taux de fibrinogène en dessous de la valeur de laboratoire inférieure de la normale, une insuffisance hépatique (AST et/ou ALT > 3 X la limite supérieure de la normale [LSN] combiné à un taux de bilirubine totale > 1,5 X la LSN), une insuffisance rénale (taux de clairance de la créatinine sérique estimé ≤ 30 mL/min/1,73 m^2), des antécédents ou un risque élevé de maladie thromboembolique, et toute affection inflammatoire systémique nécessitant un traitement général ou un traitement par l'émicizumab au cours des 180 jours précédant la sélection.

La majorité des patients hémophiles répartis aléatoirement dans les groupes 1 et 2 présentaient un taux d'inhibiteur documenté de > 0,6 unité Bethesda (UB)/mL rapporté avant l'admission à l'étude ou lors de la sélection. Deux patients répartis aléatoirement dans le groupe témoin ne disposaient d'aucune valeur documentée pour les inhibiteurs. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux d'hémorragie au cours des 24 semaines précédentes (total de < 9 ou ≥ 9 hémorragies) d'après les dossiers médicaux et selon le type d'hémophilie (HAaI, HBaI). Le nombre exact de saignements au début de l'étude par patient au cours des 24 semaines précédentes n'était pas connu. Bien que l'étude était ouverte aux patients atteints d'hémophilie de toute gravité, la grande majorité des patients présentaient une maladie grave ou modérément grave (≤ 2 % d'activité du FVIII ou du FIX). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement équilibrées entre les deux groupes (tableau 7).

Tableau 7 Comparaisons des principales caractéristiques démographiques et initiales de la maladie clés pour les groupes 1 et 2

	Sur demande (groupe 1) N = 19 (%)	**Prophylaxie par Alhemo (groupe 2) N = 33 (%)**
Groupe d'âge		
Adolescents (12 à 17 ans)	6 (32)	18 (55)
Adultes (18 à 64 ans)	12 (63)	15 (46)
Personnes âgées/très âgées (65 à 84 ans)	1 (5)	0
Origine ethnique		
Hispanique ou latino-américaine	1 (5)	3 (9)
Autre qu'hispanique ou latino-américaine	16 (84)	29 (88)
Non déclarée	2 (11)	1 (3)
Race		
Amérindien ou autochtone de l'Alaska	1 (5)	1 (3)
Asiatique	6 (32)	14 (42)
Noir ou Afro-Américain	1 (5)	4 (12)

	Sur demande (groupe 1) N = 19 (%)	**Prophylaxie par Alhemo (groupe 2) N = 33 (%)**
Natif d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	0	0
Blanche	9 (47)	12 (36)
Non déclarée	2 (11)	2 (6)
Classification du type d'hémophilie		
Hémophilie A	9 (47)	18 (55)
Hémophilie B	10 (53)	15 (46)

Les patients répartis aléatoirement dans le groupe recevant Alhemo ont été initialement inscrits et traités par la dose de 1 mg/kg le jour 1, suivie d'une dose uniquotidienne de 0,25 mg/kg à compter du jour 2. Cependant, l'étude a été interrompue temporairement en mars 2020 en raison d'événements thromboemboliques associés à Alhemo. Elle a repris en août 2020 et 29 des 33 patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe traité par Alhemo pour poursuivre l'étude. Après la pause de l'étude, les patients ont reçu la même dose d'attaque d'Alhemo de 1 mg/kg le jour 1, suivie cette fois-ci d'une dose d'entretien quotidienne inférieure, de 0,2 mg/kg, à compter du jour 2. À la semaine 4 ou vers la semaine 4, les patients devaient fournir du sang afin de pouvoir déterminer leur concentration plasmatique de concizumab à l'aide d'une épreuve ELISA validée. Les patients qui présentaient une concentration de concizumab comprise entre 200 et 4 000 ng/mL ont continué à recevoir la dose quotidienne de 0,20 mg/kg. Pour les autres patients, la dose était personnalisée à 0,25 mg/kg ou 0,15 mg/kg si la concentration plasmatique du concizumab mesurée après 4 semaines de traitement était < 200 ng/mL ou > 4 000 ng/mL, respectivement. Les résultats d'efficacité rapportés pour les patients traités par Alhemo étaient basés sur les données obtenues après la pause de l'étude.

Résultats de l'étude

L'efficacité a été évaluée chez les patients atteints d'hémophilie A et B avec inhibiteurs lorsque tous les patients des groupes « traitement sur demande » et « prophylaxie par Alhemo » ont eu terminé au moins 24 semaines ou au moins 32 semaines de traitement, respectivement, en comparant le nombre de saignements spontanés et de saignements traumatiques traités entre les groupes de traitement. Le critère d'évaluation principal était la comparaison du taux d'hémorragie annualisé (THA) entre les groupes de traitement. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Taux d'hémorragie annualisé avec la prophylaxie par Alhemo par rapport au traitement sur demande chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs et les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs âgés ≥ 12 ans

	Sur demande (groupe 1)	**Prophylaxie par Alhemo (groupe 2)**
N dans l'EAI	19	33
Hémorragies spontanées et hémorragies traumatiques traitées		
THA estimé	11,8	1,7
IC à 95 %	[7,03; 19,86]	[1,01; 2,87]

Pendant la pause du traitement, 24 patients répartis aléatoirement pour recevoir Alhemo ont été suivis pendant qu'ils recevaient le traitement sur demande (exposition médiane de 42,5 semaines).

Ces 24 patients ont présenté un THA moyen de 14,7. Après la pause, ces 24 patients ont reçu une prophylaxie par Alhemo (exposition médiane de 44,1 semaines) avec laquelle ils ont présenté un THA moyen de 2,3.

14.3 Immunogénicité

Dans les études cliniques, 47 patients parmi les 185 patients traités (25 %) ayant été évalués ont formé des anticorps anti-concizumab. Parmi les 185 (6,5 %) patients, 12 ont produit des anticorps neutralisants contre le concizumab. Chez un patient qui a cessé de façon permanente le traitement, le taux d'IVFT à l'état libre a remonté à sa valeur initiale, permettant de déterminer que l'efficacité du concizumab était probablement altérée par les anticorps neutralisants chez ce patient.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Le macaque de Buffon a été sélectionné pour l'évaluation non clinique de l'innocuité basée sur la réactivité croisée du concizumab avec l'IVFT chez le singe. Le concizumab a été administré à des macaques de Buffon mâles et femelles par injections intraveineuses hebdomadaires pendant une période maximale de 26 semaines et par injections sous-cutanées quotidiennes pendant une période maximale de 52 semaines. Les critères d'évaluation pharmacologiques de l'innocuité (SNC, système cardiovasculaire, appareil respiratoire), les critères d'évaluation de la fertilité (taille des testicules, fonctionnement des spermatozoïdes ou durée du cycle menstruel) et les évaluations de la libération de cytokines ont été inclus dans les études de toxicologie générales.

Dans les études de toxicologie, on a observé la formation de thrombus médiée par la pharmacologie dans les poumons, le cœur et d'autres organes chez les animaux à des doses plus élevées (≥ 1 mg/kg/jour), ce qui corrobore le risque d'événements thromboemboliques signalé chez les patients traités par Alhemo. Dans l'étude de toxicologie de 52 semaines comprenant l'administration de doses sous-cutanées de 0,5, 1 et 9 mg/kg/jour (correspondant à 85, 310 et 4 400 fois l'exposition humaine selon l'$ASC_{0\text{-}24h}$), la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 0,5 mg/kg/jour.

Un certain nombre de résultats observés correspondaient à la pharmacologie attendue du concizumab (c.-à-d. l'activation du système de coagulation). Ceux-ci comprenaient une augmentation des marqueurs de la coagulation (c.-à-d., les D-dimères et la thrombine-antithrombine) survenant 24 heures après la première dose et une diminution du fibrinogène suivant l'administration répétée de la dose. À des doses sous-cutanées ≥ 3 mg/kg/jour (entraînant des expositions ≥ 630 fois l'$ASC_{0\text{-}24h}$ chez les humains), on a observé des prolongations légères et occasionnelles des paramètres du temps de coagulation (c.-à-d. le temps de céphaline activée et le temps de Quick) et/ou une diminution du nombre de plaquettes.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux pour évaluer le potentiel carcinogène du concizumab.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été réalisée pour établir le potentiel génotoxique du concizumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune donnée sur les effets secondaires potentiels du concizumab sur le développement embryofœtal n'est disponible.

Fertilité : Dans une étude de toxicité de 26 semaines menée chez des macaques de Buffon

sexuellement matures de sexe masculin et féminin recevant des doses sous-cutanées allant jusqu'à 9 mg/kg/jour (correspondant à 3 400 fois l'exposition humaine, selon l'$ASC_{0\text{-}24h}$), le concizumab n'a pas altéré la fertilité (taille des testicules, fonctionnement des spermatozoïdes ou durée du cycle menstruel) et n'a causé aucun changement toxicologique au niveau des organes reproducteurs des mâles et des femelles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrAlhemo™
injection de concizumab

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Alhemo** 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 d'**Alhemo**.

Mises en garde et précautions importantes

Alhemo peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Caillots sanguins**. Des caillots sanguins (événements thromboemboliques) sont survenus chez des patients traités par Alhemo.

Informez votre professionnel de la santé si vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des caillots sanguins.

Cessez de prendre Alhemo et informez votre professionnel de la santé si vous présentez des signes ou symptômes de caillots sanguins pendant le traitement par Alhemo, notamment :
- enflure, douleur ou sensibilité dans une ou deux jambes et un ou deux bras
- douleur soudaine et inexpliquée dans la poitrine ou le haut du dos
- douleur soudaine et inexpliquée dans l'estomac ou la région lombaire
- essoufflement ou difficulté à respirer

Discutez avec votre professionnel de la santé lorsque vous avez besoin d'autres traitements pour maîtriser les saignements pendant que vous prenez Alhemo. Ces autres médicaments pourraient augmenter vos risques de formation de caillots et on pourrait vous demander de prendre une dose plus faible que vous ne le faites normalement.

Pour quoi Alhemo est-il utilisé?

Alhemo est un médicament utilisé pour traiter les personnes atteintes d'hémophilie A ou B (des affections hémorragiques présentes à la naissance), causée par des protéines manquantes ou défectueuses (facteur VIII ou facteur IX) qui empêchent le sang de coaguler normalement. Il est utilisé pour les patients atteints d'hémophilie A ou B produisant des « inhibiteurs du facteur VIII » ou des « inhibiteurs du facteur IX » qui empêchent les traitements de remplacement par facteur VIII ou par facteur IX de fonctionner correctement.

Comment Alhemo agit-il?

Alhemo contient la substance active concizumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». L'anticorps monoclonal contenu dans Alhemo reconnaît une protéine (IVFT) qui empêche la coagulation. En se liant à cette protéine, le concizumab aide à augmenter la coagulation et à arrêter les saignements chez les patients atteints d'hémophilie.

Quels sont les ingrédients dans Alhemo?

Ingrédient médicinal : concizumab.
Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, chlorure de sodium, saccharose, polysorbate 80, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour injection.

Alhemo est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Alhemo est une solution injectable limpide à légèrement jaune, fournie dans un stylo jetable prérempli contenant 15 mg (10 mg/mL), 60 mg (40 mg/mL), 150 mg (100 mg/mL) ou 300 mg (100 mg/mL) de médicament. Les particules de protéine translucides sont acceptables. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou contient des particules étrangères solides.

Chaque paquet contient 1 stylo prérempli. Les aiguilles pour injection ne sont pas incluses.

Ne prenez pas Alhemo si :
- Vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin, votre pharmacien ou le personnel infirmier avant d'utiliser Alhemo.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Alhemo, 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 :

Avant de commencer à utiliser Alhemo, il est très important que vous discutiez avec votre médecin du moment et de la façon d'utiliser des « agents court-circuitants » pendant que vous recevez Alhemo, car cela peut différer de ce que vous faisiez auparavant. Votre médecin vous indiquera également de cesser de prendre ces médicaments jusqu'à 48 heures avant votre première dose d'Alhemo.

Avant de commencer à utiliser Alhemo, dites à votre médecin si vous avez pris de l'émicizumab pour traiter l'hémophilie A. Vous devez cesser de prendre l'émicizumab au moins 180 jours avant de recevoir Alhemo.

Les effets secondaires graves potentiels suivants peuvent survenir. Consultez votre médecin si vous avez déjà eu des réactions allergiques ou si vous avez des antécédents médicaux ou familiaux de caillots.

Réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité)
Des réactions allergiques sont survenues chez des patients traités par Alhemo. Arrêtez le traitement et communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez des signes ou symptômes d'une réaction allergique comme une éruption cutanée, une rougeur, de l'urticaire ou des démangeaisons. Vous pourriez également présenter des signes plus graves de réactions allergiques (p. ex., réaction anaphylactique), notamment démangeaisons sur de grandes surfaces cutanées, rougeur et/ou enflure des lèvres, de la langue, du visage ou des mains, difficulté à avaler, essoufflement, respiration sifflante, serrement de la poitrine, peau pâle et froide, rythme cardiaque rapide ou étourdissements (faible tension artérielle), lesquels nécessitent des soins médicaux immédiats.

Si vous présentez des signes de réactions allergiques : cessez de prendre Alhemo et obtenez de l'aide d'urgence immédiatement.

Caillots de sang (événements thromboemboliques)
Des caillots de sang sont survenus chez des patients traités par Alhemo et ceux-ci peuvent se former n'importe où dans le corps, y compris dans les jambes, la poitrine, les bras, la tête et les reins.

Si vous présentez des signes ou des symptômes de caillots de sang, vous devez cesser de prendre Alhemo et communiquer immédiatement avec votre médecin.

Les signes et symptômes de caillots de sang peuvent comprendre :

- enflure, chaleur, douleur ou rougeur de la peau (il pourrait s'agir de symptômes d'un caillot de sang dans les jambes ou les bras);
- sensation d'essoufflement, douleur thoracique intense (il pourrait s'agir de symptômes de caillots de sang dans la poitrine [cœur et poumons]);
- maux de tête, sensation de confusion, difficulté à parler ou à bouger, engourdissement du visage, douleur ou enflure oculaire ou troubles de la vue (il pourrait s'agir de symptômes d'un caillot de sang dans le cerveau ou les yeux);
- douleur soudaine dans l'estomac ou la région lombaire (il pourrait s'agir de symptômes de caillots de sang dans les intestins ou les reins).

Si vous présentez des signes de caillots de sang : cessez de prendre Alhemo et obtenez de l'aide d'urgence immédiatement.

Autres mises en garde à connaître :

Enfants et adolescents
Alhemo peut être utilisé chez les adolescents (âgés de 12 à 18 ans). La dose chez les adolescents est également calculée en fonction du poids corporel et est la même que celle destinée aux adultes. Si vous avez moins de 12 ans, vous ne devez pas prendre Alhemo.

Grossesse, allaitement et fertilité
Vous devez utiliser une méthode de contraception hautement efficace (contraception) pendant le traitement par Alhemo et au cours des 7 semaines suivant votre dernière injection d'Alhemo. Discutez avec votre médecin du type de contraceptifs à utiliser.

Si vous êtes enceinte ou allaitez, ou pensez être enceinte ou envisagez de le devenir, consultez votre médecin pour des conseils avant de prendre ce médicament ou de poursuivre son utilisation.

Immunogénicité
Votre corps pourrait fabriquer des protéines (anticorps) qui pourraient empêcher Alhemo de fonctionner correctement. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous remarquez qu'Alhemo a cessé de fonctionner pour vous (p. ex., augmentation des saignements).

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 médicaments alternatifs.

Comment prendre Alhemo :
Cessez de prendre d'autres traitements pour prévenir les saignements avant de commencer Alhemo.

Consultez les directives d'utilisation détaillées avant d'utiliser votre stylo Alhemo. Utilisez toujours ce médicament (Alhemo) exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué concernant la dose et la fréquence. En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou le personnel infirmier.

Alhemo est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou le personnel infirmier vous montrera, à vous et/ou à votre aidant, comment injecter Alhemo. Une fois que vous et/ou votre aidant aurez reçu la formation, vous devriez être en mesure d'injecter ce médicament à la maison, par vous-même ou avec l'aide de votre aidant.

Votre professionnel de la santé vous indiquera, à vous et/ou à votre aidant, quelles régions du corps doivent être injectées avec Alhemo. Vous devez administrer Alhemo sous la peau de l'estomac ou des cuisses.

Demandez à votre médecin si vous devez utiliser d'autres techniques d'injection, p. ex., les patients maigres et les enfants pourraient avoir besoin d'injecter la solution dans un pli de peau retenu de manière lâche pour éviter d'en injecter trop (dans le muscle).

Chaque fois que vous ou votre aidant administrez une injection, utilisez une partie du corps différente de celle que vous avez utilisée auparavant, à l'un des endroits recommandés (l'estomac ou les cuisses).

Dose habituelle :

- Jour 1 : La dose est de 1 milligramme par kilogramme de poids.
- Jour 2 et jours suivants, jusqu'à ce que votre médecin prescrive la dose d'entretien individuelle : 0,2 milligramme par kilogramme de poids, injecté une fois par jour.

Votre médecin mesurera les taux de concizumab dans le sang 4 semaines après le début du traitement et prescrira la dose d'entretien individuelle parmi les choix suivants :

- 0,25 milligramme par kilogramme de poids, injecté une fois par jour;
- 0,20 milligramme par kilogramme de poids, injecté une fois par jour;
- 0,15 milligramme par kilogramme de poids, injecté une fois par jour.

Si on vous demande de prendre 0,15 milligramme par kilogramme de poids, il faudra mesurer vos taux de concizumab 8 semaines après que vous aurez commencé à prendre cette dose afin de s'assurer qu'il est sécuritaire pour vous de poursuivre le traitement.

Des tests supplémentaires pour mesurer les taux de concizumab dans votre sang pourraient être nécessaires, notamment si vous commencez à saigner plus souvent que par le passé.

Votre dose est ajustable par paliers de :

- 0,1 mg pour le stylo à 10 mg / mL (bouton-doseur et porte-cartouche bleus);
- 0,4 mg pour le stylo à 40 mg / mL (bouton-doseur et porte-cartouche bruns);
- 1,0 mg pour le stylo à 100 mg / mL (bouton-doseur et porte-cartouche de couleur or).

Votre médecin ou le personnel infirmier vous aidera à choisir la bonne dose injectable sur le stylo et à déterminer si cette dose doit être changée. Votre médecin doit vous prescrire le stylo qui peut vous administrer votre dose quotidienne en une seule injection.

<u>Prise en charge des saignements perthérapeutiques</u>
Consultez votre médecin avant de commencer à utiliser Alhemo. Votre médecin vous indiquera également comment traiter un saignement potentiel.

- Discutez avec votre médecin de la façon de traiter un saignement potentiel pendant que vous suivez ce traitement.
- Alhemo améliore la coagulation du sang. Par conséquent, pour éviter la formation de caillots de sang dangereux, la dose d'un agent court-circuitant pourrait être inférieure à celle que vous utilisiez avant de commencer à prendre Alhemo.

Surdosage :

- Si vous prenez plus d'Alhemo que prévu, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Alhemo, 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 :

L'oubli d'une ou de plusieurs doses d'Alhemo nuit à l'efficacité du médicament. Il est important de prendre Alhemo tous les jours. Si vous ou votre aidant ne pouvez pas prendre ou administrer le médicament chaque jour, vérifiez s'il existe un médicament différent pour traiter ou prévenir vos saignements. Si vous oubliez une dose ou plusieurs doses d'affilée, suivez les directives ci-dessous :

- Une dose quotidienne oubliée : Aucune dose supplémentaire n'est requise. Prenez votre dose normale le lendemain et ne compensez pas la dose oubliée.
- Deux à six doses quotidiennes oubliées d'affilée : Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Vous pourrez reprendre le traitement en prenant votre dose normale, mais il pourrait vous demander de prendre la dose quotidienne deux fois, puis de continuer avec votre dose normale le lendemain. Ne compensez pas les doses oubliées.
- Sept doses quotidiennes ou plus oubliées d'affilée : Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Il pourrait vous conseiller de commencer à prendre une nouvelle dose d'attaque (1 mg par kilogramme de poids) avant de continuer avec votre dose quotidienne le lendemain. Ne compensez pas les doses oubliées.
- Intervention chirurgicale majeure : Votre médecin vous demandera de cesser de prendre Alhemo 4 jours avant l'intervention. Après votre chirurgie, attendez au moins 10 jours de plus, sur les conseils de votre médecin, avant de commencer à prendre Alhemo à votre dose normale. Ne compensez pas les doses oubliées.

Si vous avez des doutes sur ce que vous devez faire lorsque vous oubliez une ou plusieurs doses d'Alhemo, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous arrêtez de prendre Alhemo, vous pourriez ne plus être protégé contre les hémorragies. N'arrêtez pas d'utiliser Alhemo sans en parler à votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Alhemo?
Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Alhemo. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Très courants : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10

- Réaction dans la zone où l'injection est administrée (notamment rougeur, saignement, démangeaisons, urticaire, enflure, douleur, engourdissement)
- Douleur articulaire

Courants : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Réaction allergique (réaction d'hypersensibilité)
- Mal de tête
- Fièvre
- Infections

- Augmentation (taux accru) du paramètre de coagulation sanguine appelé « D-dimères de la fibrine »
- Augmentation (taux accru) du paramètre de coagulation sanguine appelé « fragment 1+2 de la prothrombine »

Peu courants : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Caillots de sang (thromboembolies)
- Démangeaisons cutanées (prurit)

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**	
COURANT			
Réaction allergique (réaction d'hypersensibilité) : 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, marques enflées sur la peau ou démangeaisons; peau pâle et froide, rythme cardiaque rapide ou étourdissements (signe de faible tension artérielle)		✓	✓
PEU COURANT			
Caillots de sang (thromboembolies) Les signes et symptômes de caillots de sang peuvent comprendre : • enflure, chaleur, douleur ou rougeur de la peau (il pourrait s'agir de symptômes d'un caillot de sang dans les jambes ou les bras); • sensation d'essoufflement, douleur thoracique intense (il pourrait s'agir de symptômes de caillots de sang dans la poitrine [cœur et poumons]); • maux de tête, sensation de confusion, difficulté à parler ou à bouger, engourdissement du visage, douleur ou enflure oculaire ou troubles de la vue		✓	✓

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**	
(il pourrait s'agir de symptômes d'un caillot de sang dans le cerveau ou les yeux); • douleur soudaine dans l'estomac ou la région lombaire (il pourrait s'agir de symptômes de caillots de sang dans les intestins ou les reins).			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un 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; ou
- 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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte (après « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Rangez toujours le stylo dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est décolorée ou contient des particules étrangères solides.

Avant l'utilisation :
- Conservez les stylos Alhemo inutilisés entre 2 et 8 °C au réfrigérateur.
- Rangez votre nouveau stylo inutilisé avec le capuchon du stylo en place.
- Lorsque le stylo est conservé au réfrigérateur, ne le posez pas directement à côté de l'élément réfrigérant.
- N'utilisez pas Alhemo s'il a été congelé ou conservé à des températures supérieures à 30 °C.

Stylo en cours d'utilisation :
- Rangez le stylo Alhemo que vous utilisez actuellement sans qu'une aiguille y soit fixée soit

au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, soit à la température ambiante inférieure à 30 °C pendant au plus 28 jours.
    - Si le stylo est conservé au réfrigérateur, ne le posez pas directement à côté de l'élément réfrigérant. N'utilisez pas Alhemo s'il a été congelé.
    - Si le stylo Alhemo est conservé à température ambiante, ne l'utilisez pas s'il a été exposé à des températures supérieures à 30 °C. Ne le laissez pas à la lumière directe du soleil.
- Conservez le stylo Alhemo en cours d'utilisation avec le capuchon du stylo en place.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux d'égout ou avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet d'Alhemo :

- 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 (www.novonordisk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 2023

Alhemo est une marque de commerce de Novo Nordisk Health Care AG, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

NovoFine® 32G TIP ETW, NovoFine® Plus et Novo Nordisk sont des marques de commerce de Novo Nordisk A/S et sont utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2023
Novo Nordisk Canada Inc.

DIRECTIVES D'UTILISATION

[Pr]Alhemo™ 15 mg / 1,5 mL (10 mg / mL)
solution pour injection dans un stylo prérempli
injection de concizumab
Pour administration sous-cutanée seulement

Que contient cet emballage?

- 1 stylo Alhemo
- Feuillet d'information

Lisez les instructions et assurez-vous d'avoir reçu une formation de votre médecin ou du personnel infirmier avant d'utiliser le stylo.

Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.

Le stylo est prérempli de 15 mg d'Alhemo pour administration sous-cutanée seulement. Le stylo contient plusieurs doses d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 8 mg en une seule injection. L'intervalle des doses sur l'afficheur de dose est de 0,1 mg. Si vous avez besoin de plus de 8 mg, vous devez faire plusieurs injections.

Il existe d'autres stylos pouvant administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Consultez votre médecin ou le personnel infirmier.

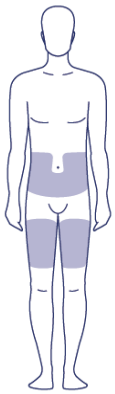
- Les aiguilles ne sont pas comprises. Utilisez des aiguilles à injection compatibles de **4 mm de longueur**. Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm).

Où devrais-je m'injecter la dose sur le corps?

Vous pouvez injecter dans la peau de :

- l'estomac (abdomen); OU
- la cuisse.

Injectez à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés). Les zones grises de l'image à droite montrent les points d'injection. Pour chaque injection, sélectionnez un nouveau point d'injection situé à au moins 5 centimètres de l'endroit où vous avez effectué la dernière injection.



Examiner le stylo **1**

Vérifier l'étiquette du stylo
Soyez attentif au nom et à la couleur pour être sûr d'avoir le bon médicament.

Vérifier la date de péremption
Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo pour être sûr qu'il n'est pas périmé (EXP/MM/AAAA). N'utilisez pas le stylo après la date de péremption.

Inspecter le médicament
Retirez le capuchon du stylo et vérifiez qu'Alhemo apparaît quasi limpide et incolore à légèrement jaune dans la fenêtre du stylo. Des particules translucides peuvent être visibles. Si Alhemo semble décoloré ou si des particules solides sont visibles, n'utilisez pas le stylo.

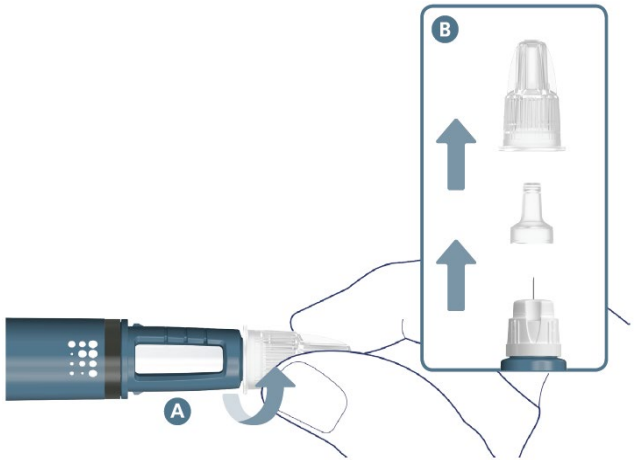
Si votre stylo est froid
Vous pouvez injecter Alhemo dès sa sortie du réfrigérateur ou le laisser atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Vous pouvez réchauffer le stylo dans la paume des mains. N'utilisez pas d'autres sources de chaleur.

Fixer une nouvelle aiguille **2**

Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier

- Insérez l’aiguille directement dans le stylo. Tournez-la jusqu’à ce qu’elle soit solidement fixée (voir la figure A).
- Retirez le capuchon externe de l’aiguille et mettez-le de côté (voir la figure B).
- Retirez le capuchon interne de l’aiguille et jetez-le (voir la figure B).

Remarque : Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.

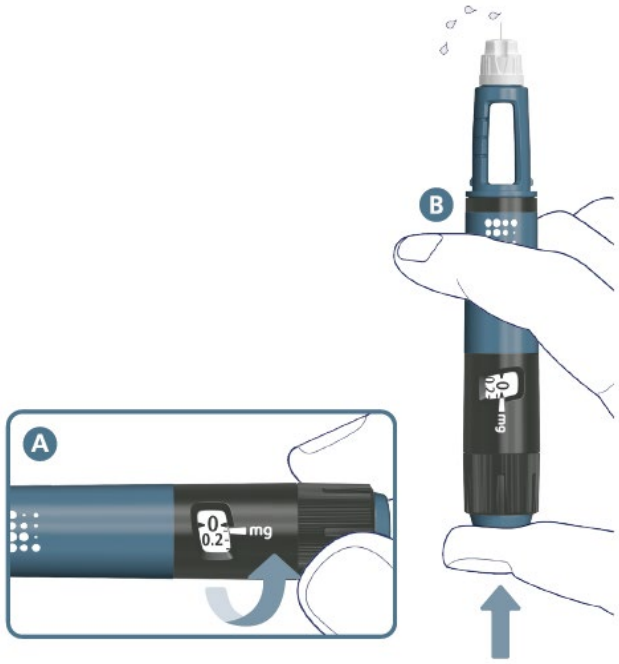


Sélectionner « 0,1 » et vérifier l’écoulement 3

Une goutte d’Alhemo peut apparaître à l’extrémité de l’aiguille, mais vous devez quand même vérifier l’écoulement d’Alhemo avant **chaque injection** pour éviter un sous-dosage :

a. Tournez le sélecteur de dose d’un cran et sélectionnez 0,1 mg (voir la figure A).
b. Appuyez sur le bouton-doseur (voir la figure B).
c. Vérifiez si un jet d’Alhemo sort de l’extrémité de l’aiguille (voir la figure B).

Si aucun jet n’apparaît, rendez-vous à la section Dépannage en cas d’absence de jet lors de la vérification de l’écoulement.



Sélectionner votre dose 4

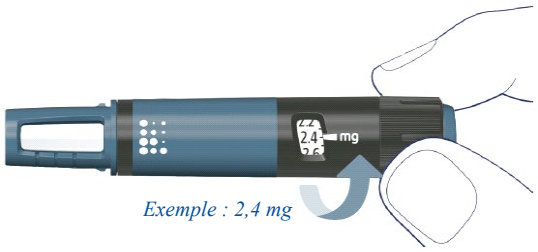
Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner votre dose.

Vous pouvez ajuster la dose en tournant le sélecteur de dose dans l'un ou l'autre sens.

Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Il existe d'autres stylos pouvant administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Consultez votre médecin ou le personnel infirmier. Pour plus d'information, voir l'étape 6.

Le stylo contient 15 mg d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 8 mg en une seule injection.



Exemple : 2,4 mg

Injecter votre dose 5

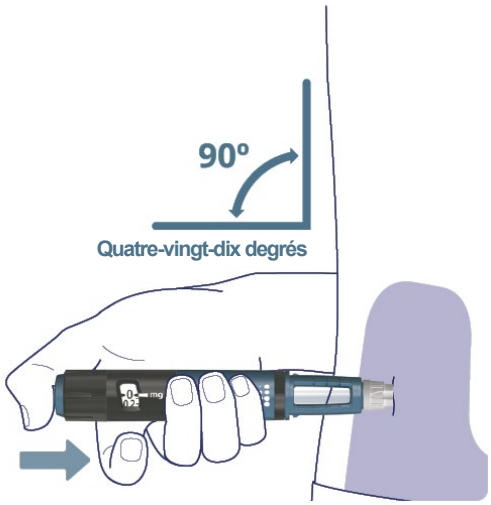
Lisez les étapes a. à e. avant de commencer l'injection.
Cela a pour but d'assurer que vous recevez une dose complète.

a. Sélectionnez le point d'injection. Consultez la section « Où devrais-je m'injecter la dose sur

le corps? ».

b. Insérez l'aiguille directement dans l'estomac (abdomen) ou la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
c. Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose revienne à **« 0 »**.
d. Pendant que l'aiguille est toujours dans la peau, comptez lentement jusqu'à 6 après que l'afficheur de dose est revenu à **« 0 »**.
e. Retirez l'aiguille de la peau.

Le stylo s'enclenche pendant l'administration de la dose et vous pourriez également entendre ou ressentir un clic lorsque l'afficheur de dose revient à **« 0 »**.

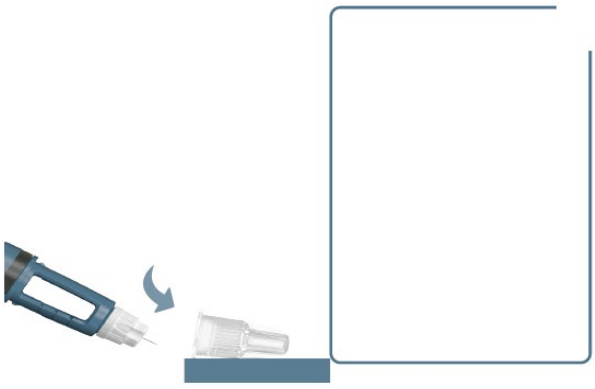


Retirer l'aiguille **6**

Retirez l'aiguille du stylo en dirigeant son extrémité dans le capuchon externe sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.

Lorsque l'aiguille est recouverte, appuyez complètement et soigneusement sur le capuchon externe de l'aiguille. Dévissez l'aiguille. Ne touchez pas à l'extrémité arrière de l'aiguille.

Mettez l'aiguille au rebut en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.



Avez-vous besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner?
Votre médecin doit vous prescrire le stylo qui peut vous administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Répétez les étapes 1 à 6 jusqu'à ce que vous ayez reçu une dose complète. Lorsque vous avez reçu la dose complète, passez à l'étape 7.

- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Vérifiez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.
- Calculez avec précision la quantité à injecter pour chaque injection afin de recevoir une dose complète.

Une fois l'injection terminée 7

Remettez le capuchon du stylo sur celui-ci pour protéger Alhemo de la lumière.

Le stylo est maintenant prêt à être entreposé jusqu'à ce que vous en ayez besoin la prochaine fois.

Renseignements importants sur votre stylo

- Assurez-vous que le stylo contient le bon médicament.
- Inspectez le médicament pour vous assurer qu'il est quasi limpide et incolore à légèrement jaune et qu'il ne présente aucune décoloration ou particule solide.
- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Retirez les capuchons interne et externe de l'aiguille avant l'injection.
- Vérifiez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.
- Confirmez que vous avez sélectionné la bonne dose.
- Insérez l'aiguille dans la peau de l'estomac (abdomen) ou de la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
- Lors de l'injection, assurez-vous que le compteur de dose retourne à **« 0 »** et comptez lentement jusqu'à 6 après le retour à **« 0 »**.
- Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle pouvant être sélectionnée, soyez exact

lorsque vous calculez la quantité à prendre lors de chaque injection.
- Retirez l'aiguille du stylo après l'injection.
- Le stylo est réservé à un seul patient et ne doit pas être partagé. Le partage peut entraîner une infection et la transmission de maladie.
- Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.
- Après une première utilisation du stylo, ne l'utilisez pas au-delà de 28 jours.
- Le stylo peut administrer des doses allant de 0,1 mg à 8 mg en une seule injection.

Renseignements importants sur les aiguilles

Les aiguilles ne peuvent être utilisées que pour une seule injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles, car cela peut entraîner un blocage de l'aiguille, une infection ou une administration inadéquate.

Ne partagez jamais vos aiguilles avec d'autres personnes.

Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm). Si vous utilisez des aiguilles de plus de 4 mm, demandez à votre médecin ou au personnel infirmier comment effectuer votre injection.

Vous pouvez retirer l'aiguille du stylo à l'aide du capuchon externe de l'aiguille. Placez le capuchon externe de l'aiguille sur l'aiguille et retirez délicatement celle-ci.

N'utilisez jamais d'aiguille courbée ou endommagée.

Dépannage en cas d'absence de jet lors de la vérification de l'écoulement (étape 3)

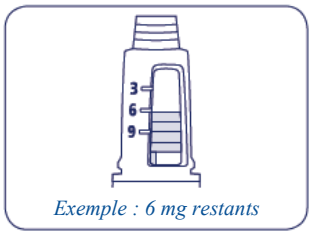
- Si aucun jet n'apparaît, répétez l'étape 3 jusqu'à six fois jusqu'à ce que vous voyiez un jet.

- Si aucun jet n'apparaît, préparez une nouvelle aiguille (étape 2) et vérifiez à nouveau (étape 3).

- Si aucun jet n'apparaît après l'utilisation d'une nouvelle aiguille, n'utilisez pas le stylo. Utilisez un nouveau stylo.

Quelle quantité d'Alhemo reste-t-il dans votre stylo?

L'échelle du stylo montre à peu près combien il reste d'Alhemo dans le stylo.

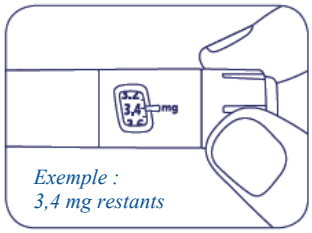


Exemple : 6 mg restants

Si vous voulez voir plus précisément la quantité d'Alhemo restante dans le stylo, tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. L'indicateur de dose s'alignera avec le nombre de mg

restants dans le stylo. Le nombre indiqué sur l'afficheur de dose correspond au nombre de mg restants dans le stylo.

Si l'afficheur de dose indique 8, il reste 8 mg ou plus dans le stylo. L'exemple ci-dessous montre 3,4 mg d'Alhemo restants dans le stylo.



Entreposage
Voyez comment conserver votre stylo dans les *Renseignements sur le médicament pour le patient* au verso du présent feuillet d'information.

Prendre bien soin de votre stylo

Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.

N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Il peut être nettoyé à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.

Gardez votre stylo hors de vue et de portée des autres, en particulier des enfants.

Comment se débarrasser des stylos, des aiguilles et du matériel de la trousse d'Alhemo

Lorsque votre stylo est vide, vous devez le jeter conformément à la réglementation locale.

Vous ne pouvez pas remplir à nouveau votre stylo.

Afin de réduire le risque de piqûre d'aiguille, jetez immédiatement les aiguilles usagées en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.

Le matériel de la trousse (emballage-carton et feuillet d'information) est recyclable.

DIRECTIVES D'UTILISATION
[Pr]Alhemo™ 60 mg / 1,5 mL (40 mg / mL)
solution pour injection dans un stylo prérempli
injection de concizumab
Pour administration sous-cutanée seulement

Que contient cet emballage?

- 1 stylo Alhemo
- Feuillet d'information

Lisez les instructions et assurez-vous d'avoir reçu une formation de votre médecin ou du personnel infirmier avant d'utiliser le stylo.

Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.

Le stylo est prérempli de 60 mg d'Alhemo pour administration sous-cutanée seulement. Le stylo contient plusieurs doses d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 32 mg en une seule injection. L'intervalle des doses sur l'afficheur de dose est de 0,4 mg. Si vous avez besoin de plus de 32 mg, vous devez faire plusieurs injections.

Il existe d'autres stylos pouvant administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Consultez votre médecin ou le personnel infirmier.

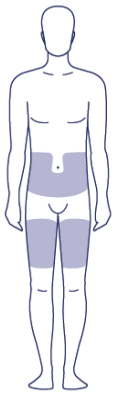
- Les aiguilles ne sont pas comprises. Utilisez des aiguilles à injection compatibles de **4 mm de longueur**. Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm).

Où devrais-je m'injecter la dose sur le corps?

Vous pouvez injecter dans la peau de :

- l'estomac (abdomen); OU
- la cuisse.

Injectez à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés). Les zones grises de l'image à droite montrent les points d'injection. Pour chaque injection, sélectionnez un nouveau point d'injection situé à au moins 5 centimètres de l'endroit où vous avez effectué la dernière injection.



Examiner le stylo **1**

Vérifier l'étiquette du stylo
Soyez attentif au nom et à la couleur pour être sûr d'avoir le bon médicament.

Vérifier la date de péremption
Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo pour être sûr qu'il n'est pas périmé (EXP/MM/AAAA). N'utilisez pas le stylo après la date de péremption.

Inspecter le médicament
Retirez le capuchon du stylo et vérifiez qu'Alhemo apparaît quasi limpide et incolore à légèrement jaune dans la fenêtre du stylo. Des particules translucides peuvent être visibles. Si Alhemo semble décoloré ou si des particules solides sont visibles, n'utilisez pas le stylo.

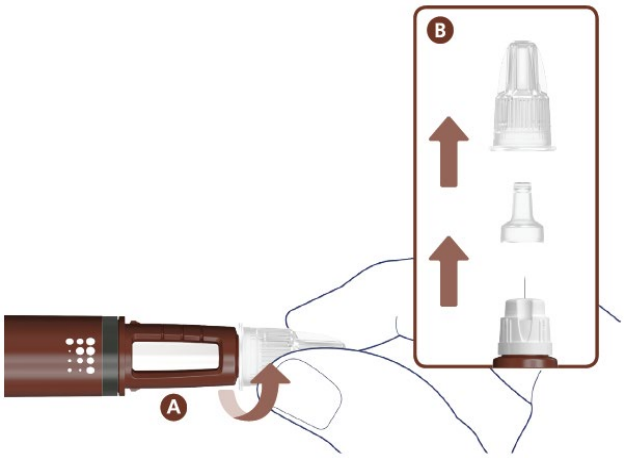
Si votre stylo est froid
Vous pouvez injecter Alhemo dès sa sortie du réfrigérateur ou le laisser atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Vous pouvez réchauffer le stylo dans la paume des mains. N'utilisez pas d'autres sources de chaleur.

Fixer une nouvelle aiguille **2**

Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier

- Insérez l’aiguille directement dans le stylo. Tournez-la jusqu’à ce qu’elle soit solidement fixée (voir la figure A).
- Retirez le capuchon externe de l’aiguille et mettez-le de côté (voir la figure B).
- Retirez le capuchon interne de l’aiguille et jetez-le (voir la figure B).

Remarque : Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.

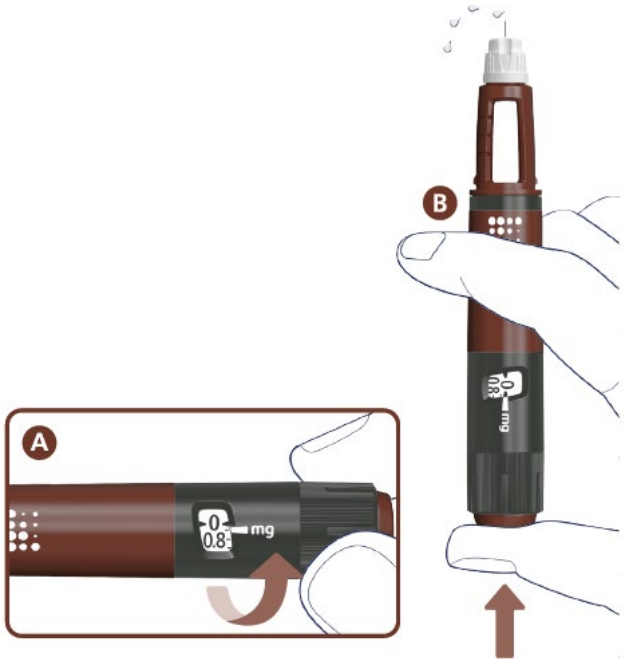


Sélectionner « 0,4 » et vérifier l’écoulement3

Une goutte d’Alhemo peut apparaître à l’extrémité de l’aiguille, mais vous devez quand même vérifier l’écoulement d’Alhemo avant **chaque injection** pour éviter un sous-dosage :

d. Tournez le sélecteur de dose d’un cran et sélectionnez 0,4 mg (voir la figure A).
e. Appuyez sur le bouton-doseur (voir la figure B).
f. Vérifiez si un jet d’Alhemo sort de l’extrémité de l’aiguille (voir la figure B).

Si aucun jet n’apparaît, rendez-vous à la section Dépannage en cas d’absence de jet lors de la vérification de l’écoulement.



Sélectionner votre dose 4

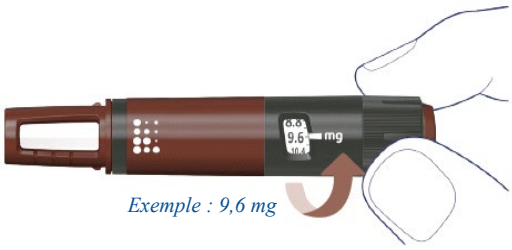
Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner votre dose.

Vous pouvez ajuster la dose en tournant le sélecteur de dose dans l'un ou l'autre sens.

Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Il existe d'autres stylos pouvant administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Consultez votre médecin ou le personnel infirmier. Pour plus d'information, voir l'étape 6.

Le stylo contient 60 mg d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 32 mg en une seule injection.



Exemple : 9,6 mg

Injecter votre dose 5

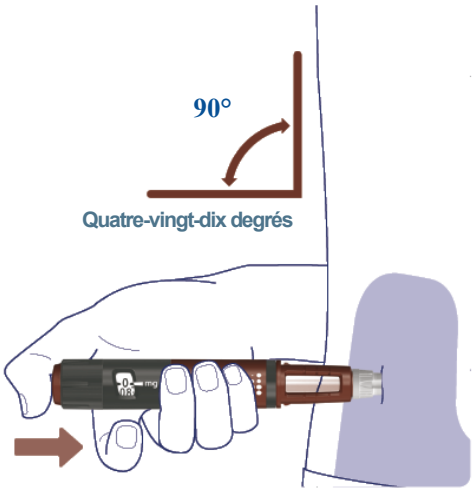
Lisez les étapes a. à e. avant de commencer l'injection.
Cela a pour but d'assurer que vous recevez une dose complète.

f. Sélectionnez le point d'injection. Consultez la section « Où devrais-je m'injecter la dose sur

le corps? »

g. Insérez l'aiguille directement dans l'estomac (abdomen) ou la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
h. Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose revienne à **« 0 »**.
i. Pendant que l'aiguille est toujours dans la peau, comptez lentement jusqu'à 6 après que l'afficheur de dose est revenu à **« 0 »**.
j. Retirez l'aiguille de la peau.

Le stylo s'enclenche pendant l'administration de la dose et vous pourriez également entendre ou ressentir un clic lorsque l'afficheur de dose revient à **« 0 »**.

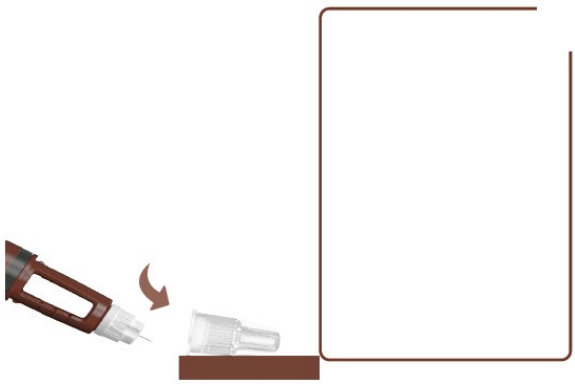


Retirer l'aiguille **6**

Retirez l'aiguille du stylo en dirigeant son extrémité dans le capuchon externe sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.

Lorsque l'aiguille est recouverte, appuyez complètement et soigneusement sur le capuchon externe de l'aiguille. Dévissez l'aiguille. Ne touchez pas à l'extrémité arrière de l'aiguille.

Mettez l'aiguille au rebut en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.



Avez-vous besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner?

Votre médecin doit vous prescrire le stylo qui peut vous administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Répétez les étapes 1 à 6 jusqu'à ce que vous ayez reçu une dose complète. Lorsque vous avez reçu la dose complète, passez à l'étape 7.

- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Vérifiez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.
- Calculez avec précision la quantité à injecter pour chaque injection afin de recevoir une dose complète.

Une fois l'injection terminée 7

Remettez le capuchon du stylo sur celui-ci pour protéger Alhemo de la lumière.

Le stylo est maintenant prêt à être entreposé jusqu'à ce que vous en ayez besoin la prochaine fois.

Renseignements importants sur votre stylo

- Assurez-vous que le stylo contient le bon médicament.
- Inspectez le médicament pour vous assurer qu'il est quasi limpide et incolore à légèrement jaune et qu'il ne présente aucune décoloration ou particule solide.
- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Retirez les capuchons interne et externe de l'aiguille avant l'injection.
- Vérifiez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.
- Confirmez que vous avez sélectionné la bonne dose.
- Insérez l'aiguille dans la peau de l'estomac (abdomen) ou de la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
- Lors de l'injection, assurez-vous que le compteur de dose retourne à **« 0 »** et comptez lentement jusqu'à 6 après le retour à **« 0 »**.
- Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle pouvant être sélectionnée, soyez exact lorsque vous calculez la quantité à prendre lors de chaque injection.

- Retirez l’aiguille du stylo après l’injection.
- Le stylo est réservé à un seul patient et ne doit pas être partagé. Le partage peut entraîner une infection et la transmission de maladie.
- Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d’utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l’injecter.
- Après une première utilisation du stylo, ne l’utilisez pas au-delà de 28 jours.
- Le stylo peut administrer des doses allant de 0,4 mg à 32 mg en une seule injection.

Renseignements importants sur les aiguilles

Les aiguilles ne peuvent être utilisées que pour une seule injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles, car cela peut entraîner un blocage de l’aiguille, une infection ou une administration inadéquate.

Ne partagez jamais vos aiguilles avec d’autres personnes.

Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm). Si vous utilisez des aiguilles de plus de 4 mm, demandez à votre médecin ou au personnel infirmier comment effectuer votre injection.

Vous pouvez retirer l’aiguille du stylo à l’aide du capuchon externe de l’aiguille. Placez le capuchon externe de l’aiguille sur l’aiguille et retirez délicatement celle-ci.

N’utilisez jamais d’aiguille courbée ou endommagée.

Dépannage en cas d’absence de jet lors de la vérification de l’écoulement (étape 3)

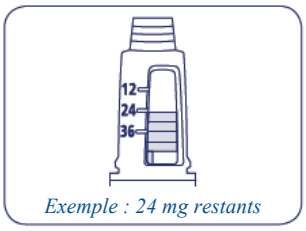
- Si aucun jet n’apparaît, répétez l’étape 3 jusqu’à six fois jusqu’à ce que vous voyiez un jet.

- Si aucun jet n’apparaît, préparez une nouvelle aiguille (étape 2) et vérifiez à nouveau (étape 3).

- Si aucun jet n’apparaît après l’utilisation d’une nouvelle aiguille, n’utilisez pas le stylo. Utilisez un nouveau stylo.

Quelle quantité d’Alhemo reste-t-il dans votre stylo?

L’échelle du stylo montre à peu près combien il reste d’Alhemo dans le stylo.

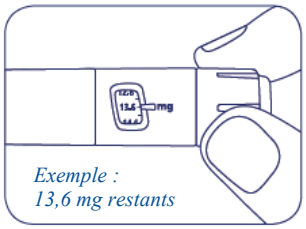


Exemple : 24 mg restants

Si vous voulez voir plus précisément la quantité d’Alhemo restante dans le stylo, tournez le sélecteur de dose jusqu’à ce qu’il s’arrête. L’indicateur de dose s’alignera avec le nombre de mg

restants dans le stylo. Le nombre indiqué sur l'afficheur de dose correspond au nombre de mg restants dans le stylo.

Si l'afficheur de dose indique 32, il reste 32 mg ou plus dans le stylo. L'exemple ci-dessous montre 13,6 mg d'Alhemo restants dans le stylo.



Entreposage
Voyez comment conserver votre stylo dans les *Renseignements sur le médicament pour le patient* au verso du présent feuillet d'information.

Prendre bien soin de votre stylo

Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.

N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Il peut être nettoyé à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.

Gardez votre stylo hors de vue et de portée des autres, en particulier des enfants.

Comment se débarrasser des stylos, des aiguilles et du matériel de la trousse d'Alhemo

Lorsque votre stylo est vide, vous devez le jeter conformément à la réglementation locale.

Vous ne pouvez pas remplir à nouveau votre stylo.

Afin de réduire le risque de piqûre d'aiguille, jetez immédiatement les aiguilles usagées en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.

Le matériel de la trousse (emballage-carton et feuillet d'information) est recyclable.

DIRECTIVES D'UTILISATION
PrAlhemo™ 150 mg / 1,5 mL (100 mg / mL)
solution pour injection dans un stylo prérempli
injection de concizumab
Pour administration sous-cutanée seulement

Que contient cet emballage?

- 1 stylo Alhemo
- Feuillet d'information

Lisez les instructions et assurez-vous d'avoir reçu une formation de votre médecin ou du personnel infirmier avant d'utiliser le stylo.

Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.

Le stylo est prérempli de 150 mg d'Alhemo pour administration sous-cutanée seulement. Le stylo contient plusieurs doses d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 80 mg en une seule injection. L'intervalle des doses sur l'afficheur de dose est de 1 mg. Si vous avez besoin de plus de 80 mg, vous devez faire plusieurs injections.

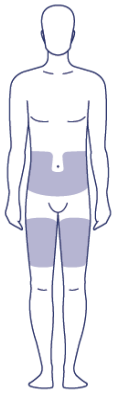
- Les aiguilles ne sont pas comprises. Utilisez des aiguilles à injection compatibles de **4 mm de longueur**. Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm).

Où devrais-je m'injecter la dose sur le corps?

Vous pouvez injecter dans la peau de :

- l'estomac (abdomen); OU
- la cuisse.

Injectez à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés). Les zones grises de l'image à droite montrent les points d'injection. Pour chaque injection, sélectionnez un nouveau point d'injection situé à au moins 5 centimètres de l'endroit où vous avez effectué la dernière injection.



Examiner le stylo 1

Vérifier l'étiquette du stylo
Soyez attentif au nom et à la couleur pour être sûr d'avoir le bon médicament.

Vérifier la date de péremption
Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo pour être sûr qu'il n'est pas périmé (EXP/MM/AAAA). N'utilisez pas le stylo après la date de péremption.

Inspecter le médicament
Retirez le capuchon du stylo et vérifiez qu'Alhemo apparaît quasi limpide et incolore à légèrement jaune dans la fenêtre du stylo. Des particules translucides peuvent être visibles. Si Alhemo semble décoloré ou si des particules solides sont visibles, n'utilisez pas le stylo.

Si votre stylo est froid
Vous pouvez injecter Alhemo dès sa sortie du réfrigérateur ou le laisser atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Vous pouvez réchauffer le stylo dans la paume des mains. N'utilisez pas d'autres sources de chaleur.

Fixer une nouvelle aiguille 2

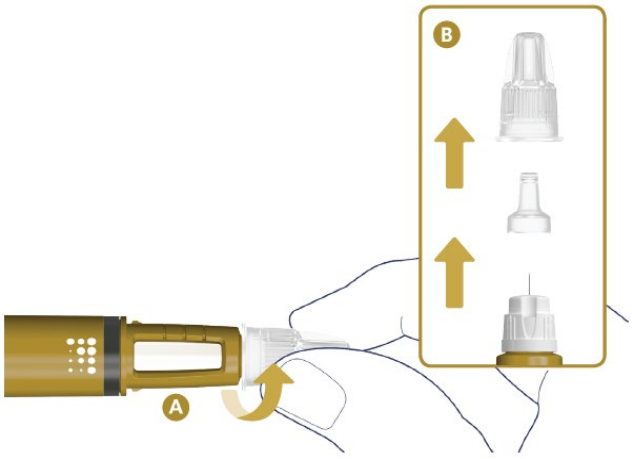
Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier

- Insérez l’aiguille directement dans le stylo. Tournez-la jusqu’à ce qu’elle soit solidement fixée (voir la figure A).

- Retirez le capuchon externe de l’aiguille et mettez-le de côté (voir la figure B).

- Retirez le capuchon interne de l’aiguille et jetez-le (voir la figure B).

Remarque : Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.

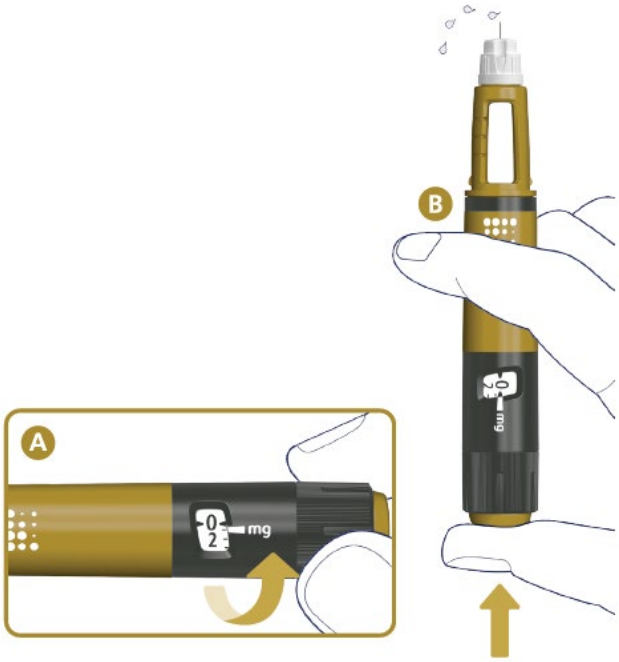


Sélectionner « 1 » et vérifier l’écoulement 3

Une goutte d’Alhemo peut apparaître à l’extrémité de l’aiguille, mais vous devez quand même vérifier l’écoulement d’Alhemo avant **chaque injection** pour éviter un sous-dosage :

g. Tournez le sélecteur de dose d’un cran et sélectionnez 1 mg (voir la figure A).
h. Appuyez sur le bouton-doseur (voir la figure B).
i. Vérifiez si un jet d’Alhemo sort de l’extrémité de l’aiguille (voir la figure B).

Si aucun jet n’apparaît, rendez-vous à la section Dépannage en cas d’absence de jet lors de la vérification de l’écoulement.



Sélectionner votre dose **4**

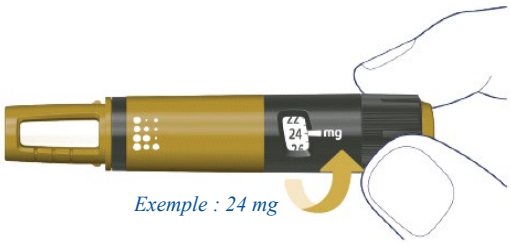
Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner votre dose.

Vous pouvez ajuster la dose en tournant le sélecteur de dose dans l'un ou l'autre sens.

Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Pour plus d'information, voir l'étape 6.

Le stylo contient 150 mg d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 80 mg en une seule injection.



Exemple : 24 mg

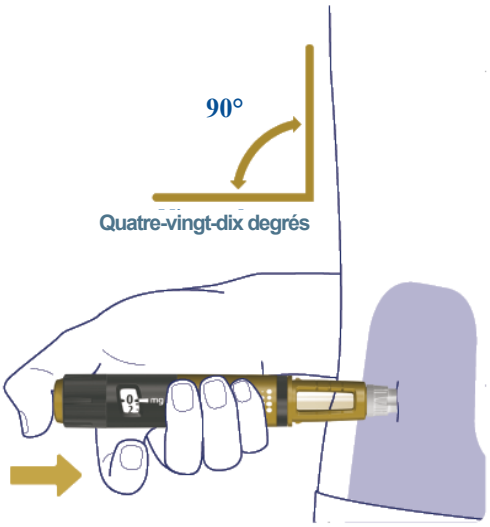
Injecter votre dose **5**

Lisez les étapes a. à e. avant de commencer l'injection.
Cela a pour but d'assurer que vous recevez une dose complète.

k. Sélectionnez le point d'injection. Consultez la section « Où devrais-je m'injecter la dose sur le corps? »

l. Insérez l’aiguille directement dans l’estomac (abdomen) ou la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
m. Appuyez sur le bouton-doseur jusqu’à ce que l’afficheur de dose revienne à **« 0 »**.
n. Pendant que l’aiguille est toujours dans la peau, comptez lentement jusqu’à 6 après que l’afficheur de dose est revenu à **« 0 »**.
o. Retirez l’aiguille de la peau.

Le stylo s’enclenche pendant l’administration de la dose et vous pourriez également entendre ou ressentir un clic lorsque l’afficheur de dose revient à **« 0 »**.

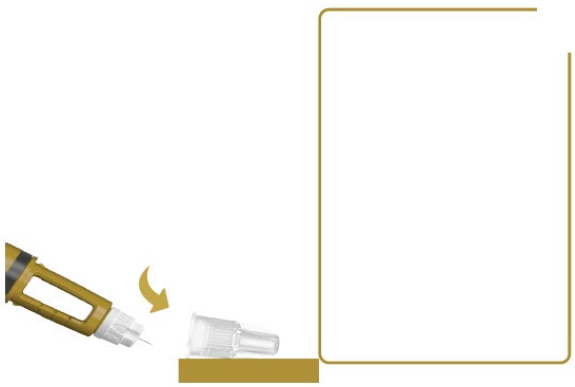


Retirer l’aiguille **6**

Retirez l’aiguille du stylo en dirigeant son extrémité dans le capuchon externe sans toucher à l’aiguille ni au capuchon.

Lorsque l’aiguille est recouverte, appuyez complètement et soigneusement sur le capuchon externe de l’aiguille. Dévissez l’aiguille. Ne touchez pas à l’extrémité arrière de l’aiguille.

Mettez l’aiguille au rebut en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.



Avez-vous besoin d’une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner?
Si vous avez besoin d’une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Répétez les étapes 1 à 6 jusqu’à ce que vous ayez reçu une dose complète. Lorsque vous avez reçu la dose complète, passez à l’étape 7.

- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Vérifiez l’écoulement d’Alhemo avant chaque injection.
- Calculez avec précision la quantité à injecter pour chaque injection afin de recevoir une dose complète.

Une fois l’injection terminée 7

Remettez le capuchon du stylo sur celui-ci pour protéger Alhemo de la lumière.

Le stylo est maintenant prêt à être entreposé jusqu’à ce que vous en ayez besoin la prochaine fois.

Renseignements importants sur votre stylo

- Assurez-vous que le stylo contient le bon médicament.
- Inspectez le médicament pour vous assurer qu’il est quasi limpide et incolore à légèrement jaune et qu’il ne présente aucune décoloration ou particule solide.
- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Retirez les capuchons interne et externe de l’aiguille avant l’injection.
- Vérifiez l’écoulement d’Alhemo avant chaque injection.
- Confirmez que vous avez sélectionné la bonne dose.
- Insérez l’aiguille dans la peau de l’estomac (abdomen) ou de la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
- Lors de l’injection, assurez-vous que le compteur de dose retourne à **« 0 »** et comptez lentement jusqu’à 6 après le retour à **« 0 »**.
- Si vous avez besoin d’une dose plus élevée que celle pouvant être sélectionnée, soyez exact lorsque vous calculez la quantité à prendre lors de chaque injection.
- Retirez l’aiguille du stylo après l’injection.

- Le stylo est réservé à un seul patient et ne doit pas être partagé. Le partage peut entraîner une infection et la transmission de maladie.
- Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.
- Après une première utilisation du stylo, ne l'utilisez pas au-delà de 28 jours.
- Le stylo peut administrer des doses allant de 1 mg à 80 mg en une seule injection.

Renseignements importants sur les aiguilles

Les aiguilles ne peuvent être utilisées que pour une seule injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles, car cela peut entraîner un blocage de l'aiguille, une infection ou une administration inadéquate.

Ne partagez jamais vos aiguilles avec d'autres personnes.

Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm). Si vous utilisez des aiguilles de plus de 4 mm, demandez à votre médecin ou au personnel infirmier comment effectuer votre injection.

Vous pouvez retirer l'aiguille du stylo à l'aide du capuchon externe de l'aiguille. Placez le capuchon externe de l'aiguille sur l'aiguille et retirez délicatement celle-ci.

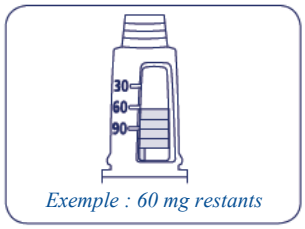
N'utilisez jamais d'aiguille courbée ou endommagée.

Dépannage en cas d'absence de jet lors de la vérification de l'écoulement (étape 3)

- Si aucun jet n'apparaît, répétez l'étape 3 jusqu'à six fois jusqu'à ce que vous voyiez un jet.
- Si aucun jet n'apparaît, préparez une nouvelle aiguille (étape 2) et vérifiez à nouveau (étape 3).
- Si aucun jet n'apparaît après l'utilisation d'une nouvelle aiguille, n'utilisez pas le stylo. Utilisez un nouveau stylo.

Quelle quantité d'Alhemo reste-t-il dans votre stylo?

L'échelle du stylo montre à peu près combien il reste d'Alhemo dans le stylo.

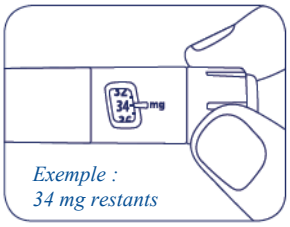


Exemple : 60 mg restants

Si vous voulez voir plus précisément la quantité d'Alhemo restante dans le stylo, tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. L'indicateur de dose s'alignera avec le nombre de mg restants dans le stylo. Le nombre indiqué sur l'afficheur de dose correspond au nombre de mg

restants dans le stylo.

Si l'afficheur de dose indique 80, il reste 80 mg ou plus dans le stylo. L'exemple ci-dessous montre 34 mg d'Alhemo restants dans le stylo.



Entreposage
Voyez comment conserver votre stylo dans les *Renseignements sur le médicament pour le patient* au verso du présent feuillet d'information.

Prendre bien soin de votre stylo

Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.

N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Il peut être nettoyé à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.

Gardez votre stylo hors de vue et de portée des autres, en particulier des enfants.

Comment se débarrasser des stylos, des aiguilles et du matériel de la trousse d'Alhemo

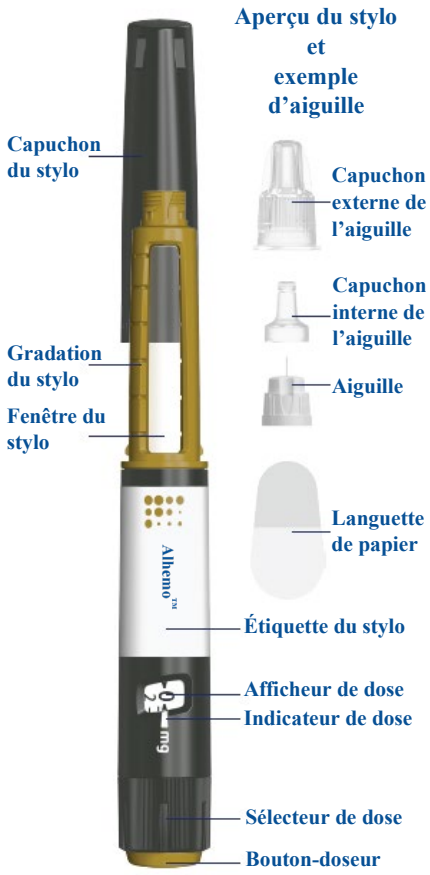
Lorsque votre stylo est vide, vous devez le jeter conformément à la réglementation locale.

Vous ne pouvez pas remplir à nouveau votre stylo.

Afin de réduire le risque de piqûre d'aiguille, jetez immédiatement les aiguilles usagées en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.

Le matériel de la trousse (emballage-carton et feuillet d'information) est recyclable.

DIRECTIVES D'UTILISATION
PrAlhemo™ 300 mg / 3 mL (100 mg / mL)
solution pour injection dans un stylo prérempli
injection de concizumab
Pour administration sous-cutanée seulement



Que contient cet emballage?

- 1 stylo Alhemo
- Feuillet d'information

Lisez les instructions et assurez-vous d'avoir reçu une formation de votre médecin ou du personnel infirmier avant d'utiliser le stylo.

Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.

Le stylo est prérempli de 300 mg d'Alhemo pour administration sous-cutanée seulement. Le stylo contient plusieurs doses d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 80 mg en une seule injection. L'intervalle des doses sur l'afficheur

de dose est de 1 mg. Si vous avez besoin de plus de 80 mg, vous devez faire plusieurs injections.

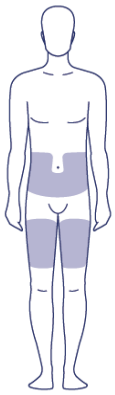
- Les aiguilles ne sont pas comprises. Utilisez des aiguilles à injection compatibles de **4 mm de longueur**. Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm).

Où devrais-je m'injecter la dose sur le corps?

Vous pouvez injecter dans la peau de :

- l'estomac (abdomen); OU
- la cuisse.

Injectez à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés). Les zones grises de l'image à droite montrent les points d'injection. Pour chaque injection, sélectionnez un nouveau point d'injection situé à au moins 5 centimètres de l'endroit où vous avez effectué la dernière injection.



Examiner le stylo **1**

Vérifier l'étiquette du stylo
Soyez attentif au nom et à la couleur pour être sûr d'avoir le bon médicament.

Vérifier la date de péremption
Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo pour être sûr qu'il n'est pas périmé (EXP/MM/AAAA). N'utilisez pas le stylo après la date de péremption.

Inspecter le médicament
Retirez le capuchon du stylo et vérifiez qu'Alhemo apparaît quasi limpide et incolore à légèrement jaune dans la fenêtre du stylo. Des particules translucides peuvent être visibles. Si Alhemo semble décoloré ou si des particules solides sont visibles, n'utilisez pas le stylo.

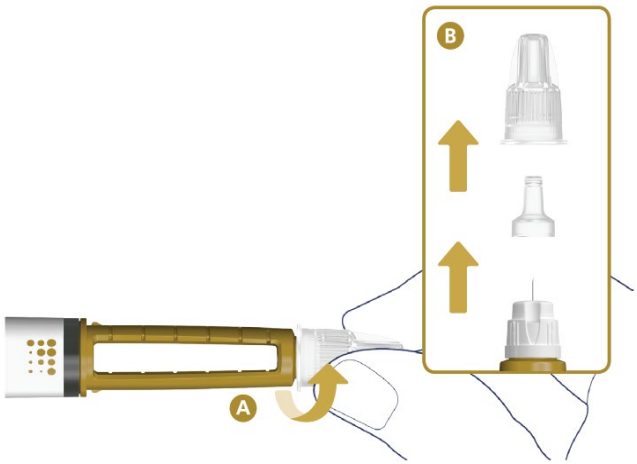
Si votre stylo est froid
Vous pouvez injecter Alhemo dès sa sortie du réfrigérateur ou le laisser atteindre la température ambiante avant de procéder à l'injection. Vous pouvez réchauffer le stylo dans la paume des mains. N'utilisez pas d'autres sources de chaleur.

Fixer une nouvelle aiguille 2

Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier

- Insérez l'aiguille directement dans le stylo. Tournez-la jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée (voir la figure A).
- Retirez le capuchon externe de l'aiguille et mettez-le de côté (voir la figure B).
- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le (voir la figure B).

Remarque : Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.

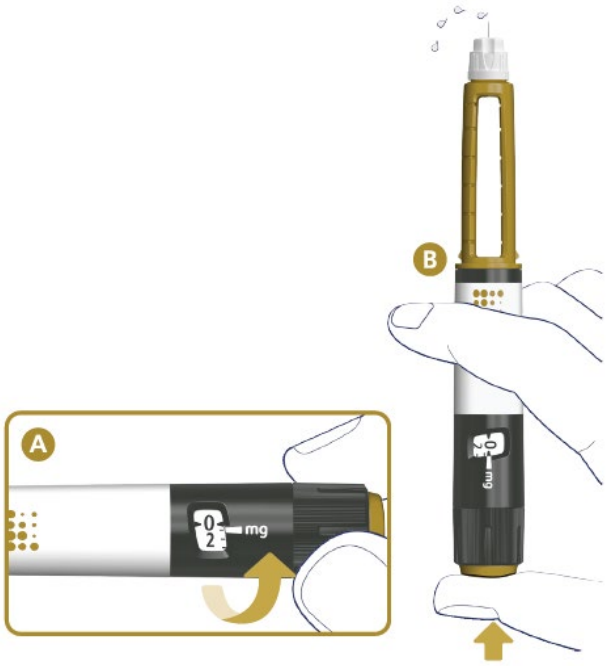


Sélectionner « 1 » et vérifier l'écoulement 3

Une goutte d'Alhemo peut apparaître à l'extrémité de l'aiguille, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement d'Alhemo avant **chaque injection** pour éviter un sous-dosage :

j. Tournez le sélecteur de dose d'un cran et sélectionnez 1 mg (voir la figure A).
k. Appuyez sur le bouton-doseur (voir la figure B).
l. Vérifiez si un jet d'Alhemo sort de l'extrémité de l'aiguille (voir la figure B).

Si aucun jet n'apparaît, rendez-vous à la section Dépannage en cas d'absence de jet lors de la vérification de l'écoulement.



Sélectionner votre dose 4

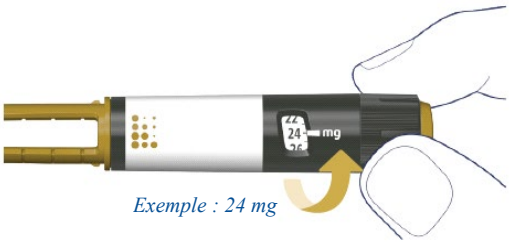
Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner votre dose.

Vous pouvez ajuster la dose en tournant le sélecteur de dose dans l'un ou l'autre sens.

Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Pour plus d'information, voir l'étape 6.

Le stylo contient 300 mg d'Alhemo.

Le stylo peut administrer au plus 80 mg en une seule injection.



Exemple : 24 mg

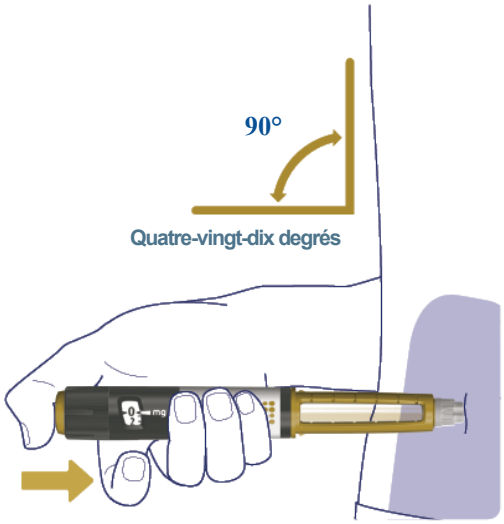
Injecter votre dose 5

Lisez les étapes a. à e. avant de commencer l'injection.
Cela a pour but d'assurer que vous recevez une dose complète.

p. Sélectionnez le point d'injection. Consultez la section « Où devrais-je m'injecter la dose sur le corps? »

q. Insérez l’aiguille directement dans l’estomac (abdomen) ou la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
r. Appuyez sur le bouton-doseur jusqu’à ce que l’afficheur de dose revienne à **« 0 »**.
s. Pendant que l’aiguille est toujours dans la peau, comptez lentement jusqu’à 6 après que l’afficheur de dose est revenu à **« 0 »**.
t. Retirez l’aiguille de la peau.

Le stylo s’enclenche pendant l’administration de la dose et vous pourriez également entendre ou ressentir un clic lorsque l’afficheur de dose revient à **« 0 »**.

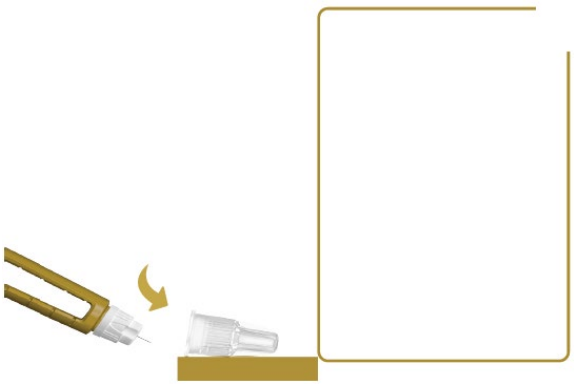


Retirer l’aiguille **6**

Retirez l’aiguille du stylo en dirigeant son extrémité dans le capuchon externe sans toucher à l’aiguille ni au capuchon.

Lorsque l’aiguille est recouverte, appuyez complètement et soigneusement sur le capuchon externe de l’aiguille. Dévissez l’aiguille. Ne touchez pas à l’extrémité arrière de l’aiguille.

Mettez l’aiguille au rebut en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.



Avez-vous besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner?
Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle que vous pouvez sélectionner, vous devez vous injecter vous-même plusieurs fois pour obtenir une dose complète. Répétez les étapes 1 à 6 jusqu'à ce que vous ayez reçu une dose complète. Lorsque vous avez reçu la dose complète, passez à l'étape 7.

- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Vérifiez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.
- Calculez avec précision la quantité à injecter pour chaque injection afin de recevoir une dose complète.

Une fois l'injection terminée 7

Remettez le capuchon du stylo sur celui-ci pour protéger Alhemo de la lumière.

Le stylo est maintenant prêt à être entreposé jusqu'à ce que vous en ayez besoin la prochaine fois.

Renseignements importants sur votre stylo

- Assurez-vous que le stylo contient le bon médicament.
- Inspectez le médicament pour vous assurer qu'il est quasi limpide et incolore à légèrement jaune et qu'il ne présente aucune décoloration ou particule solide.
- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Retirez les capuchons interne et externe de l'aiguille avant l'injection.
- Vérifiez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.
- Confirmez que vous avez sélectionné la bonne dose.
- Insérez l'aiguille dans la peau de l'estomac (abdomen) ou de la cuisse à un angle de 90° (quatre-vingt-dix degrés).
- Lors de l'injection, assurez-vous que le compteur de dose retourne à **« 0 »** et comptez lentement jusqu'à 6 après le retour à **« 0 »**.
- Si vous avez besoin d'une dose plus élevée que celle pouvant être sélectionnée, soyez exact lorsque vous calculez la quantité à prendre lors de chaque injection.
- Retirez l'aiguille du stylo après l'injection.

- Le stylo est réservé à un seul patient et ne doit pas être partagé. Le partage peut entraîner une infection et la transmission de maladie.
- Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier sur la façon d'utiliser Alhemo et la fréquence à laquelle vous devez l'injecter.
- Après une première utilisation du stylo, ne l'utilisez pas au-delà de 28 jours.
- Le stylo peut administrer des doses allant de 1 mg à 80 mg en une seule injection.

Renseignements importants sur les aiguilles

Les aiguilles ne peuvent être utilisées que pour une seule injection.

Ne réutilisez pas les aiguilles, car cela peut entraîner un blocage de l'aiguille, une infection ou une administration inadéquate.

Ne partagez jamais vos aiguilles avec d'autres personnes.

Ce stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à injection NovoFine® 32G TIP ETW (calibre 32, paroi ultra-mince) ou NovoFine® Plus (calibre 32, 4 mm). Si vous utilisez des aiguilles de plus de 4 mm, demandez à votre médecin ou au personnel infirmier comment effectuer votre injection.

Vous pouvez retirer l'aiguille du stylo à l'aide du capuchon externe de l'aiguille. Placez le capuchon externe de l'aiguille sur l'aiguille et retirez délicatement celle-ci.

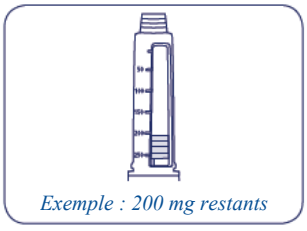
N'utilisez jamais d'aiguille courbée ou endommagée.

Dépannage en cas d'absence de jet lors de la vérification de l'écoulement (étape 3)

- Si aucun jet n'apparaît, répétez l'étape 3 jusqu'à six fois jusqu'à ce que vous voyiez un jet.
- Si aucun jet n'apparaît, préparez une nouvelle aiguille (étape 2) et vérifiez à nouveau (étape 3).
- Si aucun jet n'apparaît après l'utilisation d'une nouvelle aiguille, n'utilisez pas le stylo. Utilisez un nouveau stylo.

Quelle quantité d'Alhemo reste-t-il dans votre stylo?

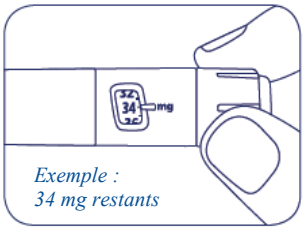
L'échelle du stylo montre à peu près combien il reste d'Alhemo dans le stylo.



Exemple : 200 mg restants

Si vous voulez voir plus précisément la quantité d'Alhemo restante dans le stylo, tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. L'indicateur de dose s'alignera avec le nombre de mg restants dans le stylo. Le nombre indiqué sur l'afficheur de dose correspond au nombre de mg restants dans le stylo.

Si l’afficheur de dose indique 80, il reste 80 mg ou plus dans le stylo. L’exemple ci-dessous montre 34 mg d’Alhemo restants dans le stylo.



Entreposage
Voyez comment conserver votre stylo dans les *Renseignements sur le médicament pour le patient* au verso du présent feuillet d’information.

Prendre bien soin de votre stylo

Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.

N’essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Il peut être nettoyé à l’aide d’un linge humecté d’un détergent doux.

Gardez votre stylo hors de vue et de portée des autres, en particulier des enfants.

Comment se débarrasser des stylos, des aiguilles et du matériel de la trousse d’Alhemo

Lorsque votre stylo est vide, vous devez le jeter conformément à la réglementation locale.

Vous ne pouvez pas remplir à nouveau votre stylo.

Afin de réduire le risque de piqûre d’aiguille, jetez immédiatement les aiguilles usagées en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.

Le matériel de la trousse (emballage-carton et feuillet d’information) est recyclable.