

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Alhemo 60 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli**

**Alhemo 150 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alhemo 60 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

Un ml de solution contient 40 mg de concizumab\*.

Chaque stylo prérempli contient 60 mg de concizumab dans 1,5 ml de solution (40 mg/ml).

Alhemo 150 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

Un ml de solution contient 100 mg de concizumab\*.

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de concizumab dans 1,5 ml de solution (100 mg/ml).

\*Le concizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules ovariennes d'hamster chinois (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection).

Liquide clair à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune et pratiquement exempt de particules visibles, pouvant contenir des particules de protéines translucides à blanches.

Solution isotonique à un pH approximatif de 6.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Alhemo est indiqué en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans :

- Atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII, en dernier recours.
- Atteints d'hémophilie B ayant développé des inhibiteurs anti-FIX, en dernier recours.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. Le traitement doit être initié en l'absence d'hémorragie.

Un traitement par le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être interrompu au moins 12 heures avant le début du traitement par concizumab et un traitement par un concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé (CCPa) doit être interrompu au minimum 48 heures avant.

Le schéma d'administration recommandé est :

- Jour 1 : une dose de charge de 1 mg/kg, en une seule fois.
- Jour 2 et jusqu'à l'établissement de la dose d'entretien individuelle (voir ci-dessous) : 0,20 mg/kg une fois par jour.
- 4 semaines après l'initiation du traitement : mesure de la concentration plasmatique de concizumab avant l'administration de la dose suivante. Cette mesure doit être réalisée à l'aide d'un test *in vitro* validé.
- Lorsque le résultat de la mesure de la concentration plasmatique de concizumab est disponible : la dose d'entretien individuelle est établie une fois sur la base de la concentration plasmatique de concizumab, comme indiqué ci-dessous dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Dose d'entretien individuelle basée sur la concentration plasmatique de concizumab**

Concentration plasmatique de concizumab	Dose d'Alhemo administrée une fois par jour
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200 – 4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/ml	0,15 mg/kg

La dose d'entretien individuelle doit être établie le plus tôt possible (une fois que le résultat de la mesure de la concentration plasmatique de concizumab est disponible), et recommandée au plus tard 8 semaines après l'initiation du traitement.

Des mesures supplémentaires de la concentration plasmatique de concizumab peuvent être réalisées après 8 semaines avec la même dose d'entretien en fonction de l'état de santé du patient. Par exemple, cela doit être envisagé si un patient présente une fréquence accrue de saignements, une modification importante du poids corporel, s'il a oublié des doses avant l'établissement de la dose d'entretien ou s'il acquiert une comorbidité, ce qui pourrait entraîner une augmentation du risque thromboembolique global.

Étant donné que la dose de concizumab est basée sur le poids corporel (mg/kg), il est important de recalculer la dose (mg) en cas de modification du poids.

#### *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) de concizumab à administrer.

La dose est sélectionnée par paliers de

- 0,4 mg sur le stylo de 60 mg/1,5 ml (marron), et
- 1,0 mg sur le stylo de 150 mg/1,5 ml (doré).

La dose calculée est arrondie à la dose injectable la plus proche sur le stylo. Le médecin ou l'infirmier/ère doit aider le patient à arrondir et à identifier la dose injectable appropriée sur le stylo. Idéalement, les patients doivent se voir prescrire et utiliser un stylo permettant d'administrer la dose d'entretien quotidienne requise en une seule injection. La dose injectable la plus proche peut être identifiée en tournant la molette graduée sur le stylo ou peut être calculée comme suit :

Divisez la dose totale en mg par la dose par palier.

Arrondissez au nombre entier le plus proche.

Multipliez par la dose par palier.

Exemples :

Poids corporel du patient égal à 42 kg, utilisation d'une dose d'entretien de 0,15 mg/kg.

Jour 1 : utilisation d'une dose de charge de 1 mg/kg :

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg}$  de concizumab

Jour 2 et jusqu'à l'établissement de la dose d'entretien individuelle : utilisation d'une dose de 0,20 mg/kg :

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg}$  de concizumab

Dose d'entretien :

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg}$  de concizumab

Un patient doit recevoir 6,3 mg de concizumab à l'aide d'un stylo de 60 mg/1,5 ml afin d'avoir la durée d'utilisation du stylo la plus longue (jours) compte tenu du poids corporel de ce patient.

Pour identifier la dose injectable la plus proche :

- $6,3 \text{ mg}$  divisés par  $0,4 \text{ mg/palier} = 15,75$  paliers
- Les 15,75 paliers sont arrondis à 16 paliers
- $16$  multiplié par  $0,4 \text{ mg/palier} = 6,4 \text{ mg}$

6,4 mg est une dose qui peut être sélectionnée sur le stylo de 60 mg/1,5 ml et qui correspond à la dose injectable la plus proche de 6,3 mg.

#### Choix du dosage du produit et du volume

Sur la base des caractéristiques techniques, les stylos Alhemo peuvent s'adapter aux intervalles de poids corporel suivantes :

Pour les patients recevant une dose quotidienne de 0,15 mg/kg de poids corporel

Dosage du produit	Poids corporel	Incrémentation de dose	Dose maximale par injection
60 mg/1,5 ml	19-213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	47 et plus	1,0 mg	80 mg

Pour les patients recevant une dose quotidienne de 0,20 mg/kg de poids corporel

Dosage du produit	Poids corporel	Incrémentation de dose	Dose maximale par injection
60 mg/1,5 ml	14-160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	35 et plus	1,0 mg	80 mg

Pour les patients recevant une dose quotidienne de 0,25 mg/kg de poids corporel

Dosage du produit	Poids corporel	Incrémentation de dose	Dose maximale par injection
60 mg/1,5 ml	11-128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	28 et plus	1,0 mg	80 mg

Si plusieurs stylos Alhemo peuvent correspondre sur la base des intervalles de poids corporel, le stylo avec le dosage de produit le plus fort doit être sélectionné. Le stylo avec le dosage le plus fort contient un plus grand nombre de doses à administrer, ce qui permet de l'utiliser pendant un plus grand nombre de jours.

#### *Durée du traitement*

Alhemo est destiné à un traitement prophylactique à long terme.

#### *Oubli de dose*

Concizumab peut être administré à tout moment de la journée.

Il est important que chaque patient respecte sa posologie quotidienne. L'observance est particulièrement importante pendant les 4 premières semaines pour s'assurer qu'une dose d'entretien correcte est bien établie en fonction de la concentration plasmatique de concizumab à la semaine 4 (voir rubrique 4.2 sur la posologie). Les patients qui oublient des doses avant que la dose d'entretien n'ait été établie doivent reprendre le traitement dès que possible à la dose quotidienne initiale de 0,2 mg/kg et informer leur professionnel de santé.

#### *Oubli de doses une fois la dose d'entretien établie :*

Les recommandations posologiques suivantes doivent s'appliquer **UNIQUEMENT** lorsqu'un patient a oublié ou négligé de prendre sa dose d'entretien une fois par jour.

- 1 dose quotidienne oubliée : le patient doit reprendre la dose quotidienne d'entretien sans dose supplémentaire.
- 2 à 6 doses quotidiennes consécutives oubliées : le patient doit prendre la dose quotidienne deux fois (en deux injections séparées correspondant chacune à une dose quotidienne), puis continuer à prendre la dose quotidienne d'entretien le lendemain.
- 7 doses quotidiennes consécutives ou plus oubliées : Le patient doit communiquer immédiatement avec son professionnel de santé. Le patient peut avoir besoin de recevoir une nouvelle dose de charge avant de continuer sa dose d'entretien quotidienne le lendemain, après un examen attentif du tableau clinique.

En cas de doute, le patient doit contacter son professionnel de santé.

#### *Prise en charge des hémorragies intercurrentes*

Aucun ajustement posologique d'Alhemo ne doit être effectué en cas d'hémorragies intercurrentes.

Les médecins doivent discuter avec le patient et/ou le soignant de la dose et du schéma posologique des agents by-passants, si cela s'avère nécessaire pendant la prophylaxie par concizumab.

Un traitement par agents by-passants (par ex., rFVIIa ou aPCC) peut être utilisé pour les hémorragies intercurrentes, dont la dose et la durée dépendront de la localisation et de la sévérité du saignement.

Pour les hémorragies légères et modérés qui nécessitent un traitement supplémentaire par des agents by-passants (par ex., rFVIIa ou aPCC), la dose approuvée la plus faible ainsi que l'intervalle d'administration indiqué sur l'étiquette approuvée sont recommandés. En outre, pour l'aPCC, une dose maximale de 100 U/kg de poids corporel dans les 24 heures est recommandée.

Pour les hémorragies sévères, il est recommandé de suivre le schéma posologique indiqué dans les mentions légales du produit concerné, en fonction du jugement clinique.

#### *Prise en charge périopératoire*

Aucun ajustement posologique d'Alhemo n'est nécessaire en cas d'intervention chirurgicale mineure.

Pour une intervention chirurgicale majeure, consultez un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de la coagulation. Dans la mesure où l'expérience clinique est limitée concernant l'utilisation d'Alhemo au cours d'interventions chirurgicales majeures, il est recommandé d'interrompre le traitement par concizumab au moins 4 jours avant une intervention

chirurgicale majeure non urgente. Le traitement par concizumab peut être repris 10 à 14 jours après l'intervention chirurgicale avec la même dose d'entretien sans nouvelle dose de charge, en tenant compte du tableau clinique global du patient.

Les critères d'une chirurgie majeure sont toute intervention chirurgicale invasive qui nécessite  $\geq 3$  doses de thérapie par agents by-passants et/ou dans le cadre de laquelle l'un ou plusieurs des éléments suivants est/sont survenu(s) :

- Exploration d'une cavité du corps
- Franchissement d'une barrière mésenchymateuse (par exemple, plèvre, péritoine ou dure-mère)
- Atteinte d'un fascia
- Ablation d'un organe
- L'anatomie normale est altérée chirurgicalement

#### *Induction de la tolérance immune (ITI)*

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante du concizumab chez les patients faisant l'objet d'une ITI, une stratégie de désensibilisation pour l'éradication des inhibiteurs, n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques potentiels doit être effectuée si la poursuite ou l'instauration du concizumab pendant une ITI est envisagée.

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité et la sécurité du concizumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans, atteints d'hémophilies A et B avec inhibiteurs, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose (en dehors de l'établissement de la dose d'entretien individuelle) n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de 65 ans et plus. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.2.

#### *Insuffisants rénaux*

Aucun ajustement posologique (en dehors de l'établissement individuel de la dose d'entretien) n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, voir rubrique 5.2.

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement de la dose (en dehors de l'établissement de la dose d'entretien individuelle) n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique, voir rubrique 5.2.

#### Mode d'administration

##### tration

Alhemo doit être administré par voie sous-cutanée uniquement.

Concizumab se présente en stylo prérempli prêt à l'emploi. Les aiguilles ne sont pas incluses, voir rubrique 6.5.

Concizumab doit être administré quotidiennement, à tout moment de la journée, pas nécessairement au même moment chaque jour.

Concizumab peut être administré par le patient lui-même ou par un aidant, après avoir été formé de manière appropriée par un professionnel de santé et avoir lu les instructions d'utilisation.

Concizumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse en changeant de site d'injection chaque jour. Les injections sous-cutanées ne doivent pas être faites dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure, ni dans des zones présentant des grains de beauté ou des cicatrices.

Utiliser toujours une aiguille neuve pour chaque injection.

Chaque stylo d'Alhemo doit être utilisé par un seul patient. Un stylo d'Alhemo ne doit pas être partagé entre plusieurs patients, même si l'aiguille est changée.

Pour des instructions complètes concernant l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

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

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont survenues avec concizumab au cours des premières semaines de traitement, conduisant à l'hospitalisation et l'arrêt définitif du traitement. Les patients doivent être informés des signes d'une réaction d'hypersensibilité aiguë.

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il convient de conseiller au patient d'arrêter l'utilisation d'Alhemo et de contacter son médecin, qui doit mettre en œuvre un traitement approprié.

#### Événements thromboemboliques

Des cas d'événements thromboemboliques artériels et veineux non fatals ont été rapportés au cours des essais cliniques avec concizumab. Ces cas se sont produits chez des patients présentant de multiples facteurs de risque, notamment l'utilisation de doses élevées ou fréquentes de traitement contre les hémorragies intercurrentes (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par concizumab doivent être informés des signes et symptômes d'un événement thromboembolique et surveillés afin d'en déceler la survenue éventuelle. En cas de suspicion d'événement thromboembolique, le traitement par concizumab doit être interrompu, des investigations complémentaires doivent être menées et un traitement médical approprié doit être initié. Chez les patients à haut risque d'événements thromboemboliques, il convient de déterminer si le bénéfice potentiel du traitement par concizumab l'emporte sur le risque potentiel. Cela doit être réévalué périodiquement.

Dans les situations où le facteur tissulaire est surexprimé (p. ex. maladie athérosclérotique avancée, blessure par écrasement, cancer ou septicémie), il peut y avoir un risque d'événements thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Dans ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par Alhemo doit être évalué en prenant en compte le risque associé à ces complications.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude clinique n'a été conduite sur les interactions médicamenteuses.

Une étude de toxicité des interactions médicamenteuses avec le rFVIIa a été conduite chez des singes cynomolgus traités par concizumab. Aucun signe de thrombose ou autre effet indésirable n'a été observé chez les singes normo-coagulants lors de l'utilisation de trois doses consécutives allant jusqu'à 1 mg/kg de rFVIIa en association avec concizumab à l'état d'équilibre, voir rubrique 5.3.

Des études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et *ex vivo* ont été réalisées avec des traitements par rFVIIa, CCPa, rFVIII ou rFIX dans le sang de patients hémophiles sous traitement prophylactique par concizumab. Ces études n'ont pas suggéré d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes.

Pour les recommandations concernant l'utilisation d'agents by-passants pour le traitement d'épisodes hémorragiques intercurrents chez des patients recevant une prophylaxie par concizumab, voir la rubrique 4.2.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer recevant concizumab doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par concizumab et jusqu'à 7 semaines après la fin du traitement. Les bénéfices et les risques thromboemboliques du type de contraceptif utilisé doivent être évalués par le médecin traitant.

##### Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du concizumab chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec le concizumab. Il n'est pas établi si concizumab peut entraîner des dommages sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Concizumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

##### Allaitement

Il n'a pas été établi que le concizumab soit excrété dans le lait maternel. Il est connu que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours après la naissance, puis diminuent à de faibles concentrations peu de temps après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, concizumab pourra être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

##### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, voir rubrique 5.3. Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'être humain. Par conséquent, l'effet du concizumab sur la fertilité masculine et féminine est inconnu.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Alhemo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global du concizumab est basé sur les données des essais cliniques.

Les effets indésirables les plus graves dans les études cliniques avec concizumab étaient les événements thromboemboliques (0,9 %) et l'hypersensibilité (0,3 %).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur les données regroupées des essais cliniques NN7415-4159 (phase 1b), NN7415-4310 (phase 2), NN7415-4255 (phase 2), NN7415-4311 (phase 3) et NN7415-4307 (phase 3), dans lesquels un total de 320 patients de sexe masculins atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteurs et d'hémophilie B avec et sans inhibiteurs ont reçu au moins une dose de concizumab en prophylaxie de routine. Au total, l'exposition a été de 411 patients-années.

Le tableau ci-dessous est conforme à la Classification des Systèmes d'Organes MedDRA (CSO et Terme Préféré). Les fréquences ont été déterminées conformément à la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (voir Tableau 2).

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans l'ensemble des essais cliniques conduits avec concizumab**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
Affections vasculaires	Evènements thromboemboliques	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Très fréquent

#### Description d'effets indésirables particuliers

##### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été rapportées dans les essais cliniques en administration répétée. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient l'érythème au site d'injection (5,9 %), les ecchymoses au site d'injection (4,4 %) et l'hématome au site d'injection (4,1 %). La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité légère.

#### Population pédiatrique

78 des participants à l'essai clinique étaient des adolescents ( $\geq 12$  à  $< 18$  ans). Le profil de sécurité était similaire chez les patients adolescents et adultes et tel qu'attendu pour la catégorie d'âge. La sécurité et l'efficacité du concizumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

## **4.9. Surdosage**

L'expérience est limitée concernant le surdosage de concizumab. Des cas allant jusqu'à 5 fois la dose prévue ont été signalés sans conséquences cliniques. Un surdosage accidentel peut entraîner une hypercoagulabilité et les patients doivent contacter leur médecin pour une surveillance.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques ; code ATC : B02BX10.

#### Mécanisme d'action

Concizumab est un anticorps anti-inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Le TFPI est un inhibiteur du facteur Xa (FXa). La liaison de concizumab au TFPI empêche l'inhibition du FXa par le TFPI. L'activité accrue du FXa prolonge la phase d'initiation de la coagulation et permet la génération d'une quantité suffisante de thrombine pour une hémostase efficace. Concizumab agit indépendamment du FVIII et du FIX.

#### Effets pharmacodynamiques

s

Dans l'essai NN7415-4311, la moyenne du TFPI libre (TFPI plasmatique non lié au concizumab) pour les patients sous prophylaxie par concizumab a diminué de 87% dans les 24 heures suivant l'administration de la dose de charge de concizumab et la valeur est restée stable au cours du temps. Concizumab a rétabli la capacité de génération de thrombine, comme en témoigne le pic de thrombine

moyen situé dans l'intervalle de valeurs d'un plasma normal et 94 % des patients ayant des valeurs maximales de thrombine dans l'intervalle de valeurs d'un plasma normal (26 – 147 nM) à 56 semaines. Des pics de thrombine modérément élevés ont été signalés de façon transitoire chez 37,6% des patients, sans que cela ne soit associé à des problèmes de sécurité.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *Hémophiles A et B avec inhibiteurs (HAal et HBal) âgés de 12 ans et plus (NN7415-4311)*

L'essai NN7415-4311, était un essai de phase III, multinational, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de concizumab dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez 91 adultes (58 HAal et 33 HBal) et 42 adolescents (22 HAal et 20 HBal) de sexe masculin avec une hémophilie A ou B avec inhibiteurs.

Cet essai comprenait 4 bras, dont deux bras non randomisés :

- Bras 1 et 2 : 52 patients, précédemment traités à la demande, ont été randomisés pour ne recevoir aucune prophylaxie (bras 1 : traitement à la demande par agents by-passants) ou pour recevoir une prophylaxie par concizumab (bras 2), avec  $\geq 6$  saignements traités au cours des 24 dernières semaines ou  $\geq 12$  saignements traités au cours des 52 dernières semaines avant la sélection ou ayant été transférés de l'essai NN7415-4322
- Bras 3 et 4 : 81 patients supplémentaires (53 HAal et 28 HBal) traités par concizumab en prophylaxie.

Les participants de l'étude étaient des patients âgés de plus de 12 ans avec un poids corporel  $>25$  kg atteint d'hémophilie congénitale A ou B quelle que soit la sévérité et avec un antécédent documenté d'inhibiteurs ( $\geq 0.6$  UB). Les patients inclus dans l'essai devaient avoir eu une prescription ou avoir eu besoin d'un traitement par des agents by-passant dans les dernières 24 semaines avant le screening. Le schéma posologique de l'essai était similaire à celui du RCP.

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'effet de la prophylaxie par concizumab à l'absence de prophylaxie (traitement à la demande avec des agents by-passants) sur la réduction du nombre d'épisodes hémorragiques chez les patients adultes et adolescents atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs (voir tableau 3). À l'aide d'un modèle binomial négatif, le ratio des taux de saignements annualisés (ABR) a été estimé à 0,14 ( $p < 0,001$ ), correspondant à une réduction de l'ABR de 86 % pour les patients sous prophylaxie par concizumab versus les patients sans prophylaxie. Une analyse complémentaire incluant toutes les informations disponibles suivant le principe ITT montre un rapport ABR estimé à 0,20 (IC 95% [0,09 ; 0,45],  $p < 0,001$ ).

De plus, le nombre de patients sans hémorragie a été calculé.

Les ABR médians et le nombre de patients sans aucune hémorragie sont présentés dans le Tableau 3.

L'efficacité a aussi été évaluée quand tous les patients des bras 2, 3 et 4 ont terminé au moins 56 semaines de traitement, et les résultats étaient cohérents avec ceux présentés dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Taux de saignements annualisé (ABR) avec la prophylaxie par concizumab versus aucune prophylaxie chez des patients hémophiles A et B avec inhibiteurs âgés de  $\geq 12$  ans (NN7415-4311, bras 1 et 2)**

	HAal et HBal prophylaxie par concizumab N = 33	HAal et HBal pas de prophylaxie N = 19	Ratio ABR [IC à 95%]
<b>Hémorragies spontanées et traumatiques traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC à 95%]	2,1 [1,32; 3,46]	14,8 [8,96; 24,35]	0,14 [0,07; 0,29] P < 0,001
ABR médian (min ; max)	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
# patients avec 0 hémorragies et ayant terminé 24 semaines	17 (51,5%)	1 (5,3%)	

de traitement (%)			
# patients avec 0 hémorragies et n'ayant pas terminé 24 semaines de traitement (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
<b>Hémorragies articulaires traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC à 95%]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
<b>Hémorragies au niveau des articulations cibles traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC à 95%]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
<b>Hémorragies traitées et non traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC à 95%]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

# - Nombre de; HAaI – Hémophilie A avec inhibiteurs ; HBaI – Hémophilie B avec inhibiteurs ; ABR – taux de saignement annualisé ; Les définitions des saignements étaient conformes aux critères de la Fédération mondiale de l'hémophilie.

L'efficacité a été évaluée chez les patients hémophiles A et B avec inhibiteurs lorsque tous les patients des bras 1 et 2 avaient terminé la partie principale de l'essai (au moins 24 ou au moins 32 semaines, respectivement), en comparant le nombre d'épisodes hémorragiques traités entre concizumab prophylaxie (bras 2) et pas de prophylaxie (bras 1).

Les ABR moyens estimés et les ratios ABR associés sont basés sur une régression binomiale négative avec le nombre de saignements du patient analysé en fonction du schéma thérapeutique randomisé, du type d'hémophilie (HAaI ou HBaI) et de la fréquence des saignements (<9 ou ≥ 9 épisodes hémorragiques au cours des 24 dernières semaines avant le dépistage) et le logarithme de la durée de la période d'observation inclus comme décalage dans le modèle. Les ABR moyens estimés sont des estimations marginales basées sur la distribution des covariables présentes dans la population étudiée. Le modèle est basé sur tous les patients randomisés et tient compte de l'utilisation d'un traitement auxiliaire. Le modèle statistique pour les saignements articulaires cibles traités n'est ajusté que pour les patients ayant des articulations cibles à l'inclusion.

#### Valeurs biologiques augmentées des D-dimères de la fibrine et du fragment 1+2 de la prothrombine

Des taux élevés des D-dimères de la fibrine et du fragment 1+2 de la prothrombine ont été rapportés dans les essais en administration répétée. La concentration plasmatique de concizumab est corrélée positivement avec les D-dimères de la fibrine et le fragment 1+2 de la prothrombine, ce qui témoigne de l'effet hémostatique du concizumab.

Aucune variation cliniquement significative n'a été observée au niveau du fibrinogène, de l'antithrombine et des plaquettes.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été étudiées dans le cadre d'un essai clinique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des essais avec concizumab dans la population pédiatrique de moins de 12 ans, conformément à EMEA-002326-PIP04-20 (décision EMA P/0371/2021) (voir rubrique 4.2 pour information à usage pédiatrique).

#### Traitement des hémorragies intercurrentes dans le cadre des essais cliniques

En suivant le schéma d'administration de concizumab et les recommandations relatives aux hémorragies intercurrentes en rubrique 4.2, les hémorragies ont été traitées de manière sûre et efficace sans aucun événement thromboembolique observé. La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante du schéma posologique de concizumab en prophylaxie et du traitement des hémorragies intercurrentes ont été confirmées dans l'essai NN7415-4311. Un total de 408 épisodes hémorragiques ont été traités avec rFVIIa (majorité) et FEIBA (≥ 56 semaines pour les bras de traitement concizumab).

#### Immunogénicité

Pendant les périodes de traitement des essais NN7415-4159 (11 semaines), NN7415-4310 et NN7415-4255 (≥ 76 semaines), NN7415-4311 (≥ 56 semaines pour les bras de traitement concizumab) et NN7415-4307 (≥ 32 semaines pour le bras de traitement concizumab), 68 des 320 patients traités par concizumab (21,3 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti-concizumab,

dont 17 patients (5,3 %) ont été testés positifs pour les anticorps neutralisants in vitro. Chez 1 (1,5 %) des 68 patients testés positifs pour les anticorps anti-concizumab, les anticorps neutralisants in vitro sont apparus en même temps que la restauration des niveaux de TFPI libre. Chez les 67 patients restants (98,5 %), aucun effet cliniquement significatif des anticorps n'a été identifié sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la sécurité ou l'efficacité du concizumab.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont montré que l'exposition systémique au concizumab, mesurée par l'ASC (aire sous la courbe) et le  $C_{max}$ , a augmenté de manière plus que proportionnelle à la dose. Ce comportement pharmacocinétique non linéaire est causé par un phénomène d'élimination liée à la cible (target-mediated drug disposition, TMDD) qui se produit lorsque concizumab se lie au TFPI ancré aux cellules endothéliales, avec l'élimination consécutive du complexe médicament-cible. Il s'agit d'un processus saturable et l'ampleur de l'élimination du concizumab par TMDD est déterminée par la quantité de TFPI ancré aux cellules endothéliales. Cela entraîne une élimination rapide/clairance élevée aux concentrations faibles de concizumab (quand la voie non linéaire est dominante) et une élimination plus lente/clairance plus faible aux concentrations plus élevées du médicament (quand la voie linéaire est dominante).

L'exposition au concizumab était comparable entre les hémophiles A et B avec inhibiteurs.

La moyenne géométrique des concentrations de concizumab à l'état d'équilibre à la semaine 24 est présentée dans le Tableau 4. Les concentrations plasmatiques pré-dose (résiduelles) sont restées stables tout au long des 56 semaines de traitement.

**Tableau 4 : Concentrations de concizumab à l'état d'équilibre pendant l'intervalle de 24 heures entre deux administrations à la semaine 24 (NN7415-4311)**

Paramètres	Toutes les doses d'entretien N = 99*
$C_{max,ee}$ (ng/ml), moyenne géométrique (CV)	1 167,1 (1,3)
$C_{résiduelle,ee}$ (ng/ml), moyenne géométrique (CV)	665,4 (2,2)
Ratio $C_{max} / C_{résiduelle}$ , moyenne (ET)	2,2 (5,2)

$C_{max,ee}$  = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre.  
 $C_{résiduelle,ee}$  = concentration plasmatique pré-dose (résiduelle) à l'état d'équilibre.  
\*Suivant le schéma d'administration de concizumab.

### Absorption

Après une injection sous-cutanée (SC) unique de 0,05–3 mg/kg de concizumab à des sujets sains et hémophiles, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale de concizumab ( $t_{max}$ ) allait de 8 à 99 heures (4,1 jours).

### Biotransformation

Concizumab est un anticorps, et comme les autres grosses protéines, il est principalement catabolisé par protéolyse lysosomale en acides aminés, qui sont ensuite excrétés ou réutilisés par l'organisme. Le concizumab devrait suivre cette voie catabolique à la fois pour la voie d'élimination non linéaire via la TMDD et pour la voie d'élimination linéaire via la liaison au récepteur Fc qui est fréquente pour les anticorps.

### Élimination

Les voies linéaire et non linéaire contribuent à l'élimination du concizumab. Chez des sujets sains et hémophiles ayant reçu une dose SC unique de 0,25–3 mg/kg, on a mesuré une demi-vie terminale allant de 39 heures (1,6 jour) à 195 heures (8,1 jours). À l'état d'équilibre, quand l'élimination linéaire devient dominante, la demi-vie totale peut être plus longue.

### Populations particulières

#### Âge

L'âge n'a eu aucun effet sur l'exposition au concizumab chez les patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs. La population étudiée était âgée de 12 à 61 ans.

#### Insuffisance rénale

Les données sur l'insuffisance rénale sont limitées. Sur les 112 patients traités par Alhemo dans l'essai NN7415-4311, 4 patients présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 1 patient présentait une insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30

et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) au moment de l'administration de la dose de charge. Aucun impact sur l'exposition au concizumab n'a été observé. Aucune donnée n'est disponible sur l'insuffisance rénale sévère.

#### *Insuffisance hépatique*

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Sur les 112 patients traités par Alhemo dans l'essai NN7415-4311, 4 patients présentaient une élévation des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT  $\geq 1,5 \times$  LSN) au moment de l'administration de la dose de charge. Aucun impact sur l'exposition au concizumab n'a été observé.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée.

Une formation de thrombus induite pharmacologiquement a été observée dans une étude de toxicologie de 52 semaines conduite chez le singe cynomolgus avec des doses sous-cutanées  $\geq 1$  mg/kg/jour (correspondant à 300 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC<sub>0-24h</sub>).

#### Carcinogénicité

Aucune étude chez l'animal visant à évaluer le potentiel carcinogène du concizumab, ni aucune étude visant à déterminer les effets du concizumab sur la génotoxicité n'a été réalisée.

#### Fertilité

Dans une étude de toxicité de 26 semaines conduite chez des singes cynomolgus mâles et femelles sexuellement matures avec des doses sous-cutanées allant jusqu'à 9 mg/kg/jour (correspondant à 3 400 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC<sub>0-24h</sub>), concizumab n'a pas affecté la fertilité (taille des testicules, fonctionnalité spermatique ou durée du cycle menstruel) et n'a pas causé de modifications au niveau des organes génitaux des mâles ou des femelles.

#### Tératogénicité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets indésirables potentiels du concizumab sur le développement embryono-fœtal.

#### Interaction médicamenteuse

Dans une étude de toxicité des interactions médicamenteuses de 28 jours conduite chez des singes cynomolgus avec une administration quotidienne de 1 mg/kg de concizumab pour atteindre l'état d'équilibre, trois doses intraveineuses consécutives de rFVIIa allant jusqu'à 1 mg/kg ont été administrées à intervalles de 2 heures aux animaux recevant concizumab. Aucune anomalie n'a été observée à une exposition au concizumab correspondant à 200 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC<sub>0-24h</sub>.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorhydrate de L-Arginine  
L-Histidine  
Chlorure de sodium  
Saccharose  
Polysorbate 80  
Phénol  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans

Avant la première utilisation : À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après la première utilisation : À conserver pendant 4 semaines maximum à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur.

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 30 °C ou au réfrigérateur. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé un maximum de 28 jours, à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur. Les autres durées et conditions de stockage pendant l'utilisation sont à la responsabilité de l'utilisateur.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le stylo avec son capuchon pour protéger la solution de la lumière.

Conserver le stylo sans aiguille fixée, pour garantir une administration exacte et empêcher toute contamination, infection ou fuite.

Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement du réfrigérateur.

Alhemo doit être protégé de la chaleur et de la lumière et ne doit pas être exposé à la lumière directe du soleil.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Alhemo se présente en stylo prérempli multidose portable non rechargeable, composé d'une cartouche en verre scellée de 1,5 ml dans un stylo injecteur, contenant des composants en plastique et des ressorts métalliques. La cartouche est fermée à son extrémité inférieure avec un disque en caoutchouc et à son extrémité supérieure avec un disque en caoutchouc laminé scellé avec un capuchon en aluminium. Les disques en caoutchouc ne sont pas en latex de caoutchouc naturel.

Le stylo prérempli est conditionné dans une boîte. Alhemo est disponible dans les présentations suivantes (boîte de 1 stylo prérempli), le bouton de dose et le porte-cartouche du stylo injecteur ayant un code couleur correspondant au dosage :

- 60 mg/1,5 ml (marron) : 1 stylo par boîte.
- 150 mg/1,5 ml (doré) : 1 stylo par boîte.

Les aiguilles d'injection ne sont pas incluses. Il est recommandé d'utiliser Alhemo avec des aiguilles NovoFine Plus ou NovoFine ayant un calibre de 32 G et une longueur de 4 mm. Si des aiguilles d'une longueur de plus de 4 mm sont utilisées, il conviendra de recourir à des techniques d'injection minimisant le risque d'injection intramusculaire ; comme par exemple injecter dans un pli cutané de manière relâché.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il est conseillé aux patients de lire très attentivement les instructions d'utilisation avant d'utiliser le stylo d'Alhemo. Les instructions d'utilisation du stylo d'Alhemo sont fournies dans la boîte.

#### Mode d'emploi d'Alhemo.

Le mode d'emploi détaillé ci-dessous ne contient pas d'images ni de graphiques, mais il est mentionné dans la colonne Informations complémentaires à droite dans le tableau ci-dessous si des images et des graphiques existent. Le mode d'emploi ci-dessous se réfère à la variante 60 mg/1,5 ml. Les différences dans le texte par rapport aux trois autres modèles sont mentionnées dans la colonne Informations complémentaires, le cas échéant.

#### Que contient cet emballage ?

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 stylo Alhemo</li><li>• Une notice</li></ul> Les aiguilles ne sont pas incluses. Lisez les instructions et assurez-vous d'avoir reçu une	L'image d'un aperçu du stylo et d'un exemple d'aiguille se trouve à côté de ce texte.  La quantité de "mg" indiquée diffère selon les modèles du

<p>formation de votre médecin ou de votre infirmier/ère avant d'utiliser le stylo.</p> <p>Suivez les instructions qui vous ont été données par votre médecin ou votre infirmier/ère concernant la manière d'utiliser Alhemo et la fréquence des injections.</p> <p>Le stylo est prérempli avec 60 mg d'Alhemo à administrer exclusivement par voie sous-cutanée (injection sous la peau). Le stylo contient plusieurs doses d'Alhemo.</p> <p>Le stylo peut délivrer un maximum de 32 mg en une injection. L'intervalle sur le compteur de dose est de 0,4 mg. Si vous avez besoin de plus de 32 mg, vous devrez faire des injections multiples. Il existe un autre stylo qui permet d'administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Demandez à votre médecin ou à votre infirmière.</p>	<p>stylo Alhemo.</p>
--	----------------------

#### Informations sur la sécurité

<b>Texte dans les instructions d'utilisation</b>	<b>Informations complémentaires</b>
<p>Le stylo doit être utilisé par un seul patient et ne doit pas être partagé. Le partage de votre stylo ou d'aiguilles peut entraîner une infection et la transmission d'une maladie.</p> <p>Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection. Ne réutilisez pas les aiguilles car cela risquerait de provoquer une obstruction de l'aiguille, une infection et l'administration d'une dose incorrecte. L'aiguille est protégée par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons. Si vous oubliez d'enlever les deux capuchons, vous n'injecterez pas de solution.</p>	<p>L'image d'un corps avec des sites d'injection marqués figure à côté de ce texte.</p>

#### A quel endroit du corps dois-je injecter ma dose ?

<b>Texte dans les instructions d'utilisation</b>	<b>Informations complémentaires</b>
<p>Vous pouvez faire votre injection sous-cutanée au niveau de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Votre ventre (abdomen) OU</li> <li>• Votre cuisse.</li> </ul> <p>Injectez à un angle de 90°. Les zones grises sur l'image représentent les sites d'injection. Pour chaque injection, choisissez un nouveau site d'injection situé à au moins 5 centimètres du précédent.</p>	<p>L'image d'un corps avec des sites d'injection marqués figure à côté de ce texte.</p>

#### Vérifiez votre stylo

<b>Texte dans les instructions d'utilisation</b>
<p><b>Vérifiez l'étiquette du stylo</b></p> <p>Regardez le nom et la couleur pour vous assurer que vous avez le bon médicament.</p> <p><b>Inspectez le médicament</b></p> <p>Retirez le capuchon du stylo et vérifiez à travers la fenêtre du stylo que la solution d'Alhemo se présente sous la forme d'un liquide clair à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune. La présence de particules de protéines translucides à blanches est acceptable. Si Alhemo semble avoir une coloration anormale, n'utilisez pas le stylo.</p>

### Vérifiez la date de péremption

Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'elle n'est pas dépassée. Si la date de péremption est dépassée, 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 faire l'injection. Vous pouvez réchauffer le stylo dans la paume de vos mains. N'utilisez aucune autre source de chaleur.

### Fixez une aiguille neuve

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>Prenez une aiguille neuve et retirez la languette en papier.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée. Voir A.</li><li>• Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le. Voir B.</li><li>• Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Voir B.</li></ul> <p>N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.</p> <p>N'utilisez que les aiguilles recommandées par votre médecin ou votre infirmier/ère. Ce stylo est conçu pour être utilisé avec des aiguilles d'injection NovoFine Plus 32 G x 4 mm ou NovoFine 32 G x 4 mm. Si vous utilisez des aiguilles de plus de 4 mm, demandez à votre médecin ou à votre infirmier/ère comment réaliser votre injection.</p>	<p>Des images correspondantes existent pour cette étape de manipulation.</p>

### Vérifiez l'écoulement

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>Une goutte d'Alhemo peut apparaître à la pointe de l'aiguille, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement d'Alhemo avant <b>chaque injection</b> pour éviter un sous-dosage :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Tournez le sélecteur de dose d'un cran pour sélectionner 0,4 mg. Voir A de la figure ci-dessus. Tenez le stylo avec l'aiguille dirigée vers le haut.</li><li>b. Appuyez sur le bouton de dose. Voir B.</li><li>c. Attendez de voir plusieurs gouttes (flux) d'Alhemo sortir de la pointe de l'aiguille. Voir B.</li></ol> <p>Si aucun flux n'apparaît, allez à la rubrique <i>Que faire si aucun flux n'apparaît lors du test d'écoulement ?</i></p>	<p>Des images correspondantes existent pour cette étape de manipulation.</p> <p>La quantité de "mg" indiquée diffère selon les modèles du stylo Alhemo.</p>

### Sélectionnez votre dose

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner la dose prescrite.</p> <p>Vérifiez que vous avez sélectionné la dose correcte.</p> <p>Vous pouvez ajuster votre dose en tournant le sélecteur de</p>	<p>L'image correspondante existe pour cette étape de manipulation.</p> <p>La quantité de "mg" indiquée diffère selon les modèles du</p>

<p>dose dans un sens ou dans l'autre.</p> <p>Si vous avez besoin d'une dose plus importante que celles pouvant être sélectionnées, vous devrez faire des injections multiples pour avoir votre dose complète. Il existe un autre stylo qui permet d'administrer votre dose quotidienne en une seule injection. Demandez à votre médecin ou à votre infirmière. Pour plus d'informations, voir l'étape 6.</p> <p>Le stylo contient 60 mg d'Alhemo.</p> <p>Le stylo peut délivrer un maximum de 32 mg en une injection.</p>	<p>stylo Alhemo.</p>
---	----------------------

#### Injectez votre dose

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>Avant de commencer l'injection, lisez les étapes a. à e. afin de vous assurer d'administrer l'intégralité de la dose.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sélectionnez le site d'injection. Voir la rubrique <i>À quel endroit du corps dois-je injecter ma dose ?</i></li> <li>Insérez l'aiguille bien droit dans votre ventre (abdomen) ou votre cuisse à un angle de 90°.</li> <li>Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à <b>&lt;0&gt;</b>.</li> <li>Avec l'aiguille toujours insérée dans la peau, <b>comptez lentement jusqu'à 6, après que le compteur de dose est revenu à &lt;0&gt;</b>.</li> <li>Retirez l'aiguille de votre peau.</li> </ol> <p>Le stylo émet des clics pendant l'administration et il se peut également que vous entendiez ou ressentiez un clic quand le compteur de dose revient à <b>&lt;0&gt;</b>.</p>	<p>L'image correspondante existe pour cette étape de manipulation.</p>

#### Retirez l'aiguille/ Vous avez besoin d'une dose plus importante que celles pouvant être sélectionnées ?

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>Retirez l'aiguille de votre stylo après chaque injection en insérant la pointe de l'aiguille dans le capuchon externe de l'aiguille, sans toucher l'aiguille ni le capuchon.</p> <p>Quand l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille. Dévissez l'aiguille. Ne touchez pas l'extrémité arrière de l'aiguille.</p> <p>Jetez l'aiguille en respectant les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.</p> <p><b>Vous avez besoin d'une dose plus importante que celles pouvant être sélectionnées ?</b></p> <p>Votre médecin doit vous donner un stylo qui peut vous délivrer votre dose quotidienne en une seule injection. Si vous avez besoin d'une dose plus importante que celle que vous pouvez délivrer, vous devez vous injecter plus d'une fois pour obtenir la dose complète.</p> <p>Répétez les étapes 1 à 6 jusqu'à ce que vous ayez reçu votre dose complète. Quand vous avez reçu votre dose complète, allez à l'étape 7.</p>	<p>L'image correspondante existe pour cette étape de manipulation.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisez une aiguille neuve pour chaque injection.</li> <li>• Testez l'écoulement d'Alhemo avant chaque injection.</li> <li>• Calculez la quantité exacte que vous devez injecter à chaque injection pour recevoir votre dose complète.</li> </ul>	
---	--

#### Après votre dose

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>Remettez le capuchon sur votre stylo pour protéger Alhemo de la lumière.</p> <p>Votre stylo peut désormais être conservé jusqu'à la prochaine utilisation.</p> <p>Après la première utilisation, n'utilisez pas votre stylo pendant plus de 28 jours.</p>	<p>L'image correspondante existe pour cette étape de manipulation.</p>

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

Texte dans les instructions d'utilisation	Informations complémentaires
<p>La graduation du stylo donne une indication approximative de la quantité d'Alhemo qui reste dans votre stylo.</p> <p>Si vous souhaitez voir plus précisément combien il reste d'Alhemo dans votre stylo, tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. L'indicateur de dose s'alignera avec le nombre de milligrammes restant dans le stylo. Le nombre indiqué sur le compteur de dose est le nombre de milligrammes restant dans votre stylo.</p> <p>Si le compteur de dose indique 32, il reste 32 mg ou plus dans le stylo. Dans l'exemple ci-dessous, il reste 13,6 mg d'Alhemo dans le stylo.</p>	<p>L'image correspondante existe pour cette étape de manipulation.</p> <p>La quantité de "mg" indiquée diffère selon les modèles du stylo Alhemo.</p>

#### Que faire si aucun flux n'apparaît lors du test d'écoulement ? (étape 3)

Texte dans les instructions d'utilisation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si aucun flux n'apparaît, répétez l'étape 3 six fois maximum jusqu'à ce que vous observiez un flux de solution.</li> <li>• S'il n'y a toujours aucun flux, préparez une aiguille neuve (étape 2) et faites le test à nouveau (étape 3).</li> <li>• S'il n'y a toujours aucun flux après avoir utilisé une aiguille neuve, n'utilisez pas le stylo. Utilisez un stylo neuf.</li> </ul>

#### Conservation

Texte dans les instructions d'utilisation
<p>Voir la rubrique 5 Comment conserver Alhemo ? de l'autre côté de cette notice.</p>

#### Prenez soin de votre stylo

Texte dans les instructions d'utilisation
<p>Prenez soin de votre stylo. Toute manipulation brutale ou mauvaise utilisation peut entraîner</p>

l'administration d'une dose incorrecte. Si cela se produit, ce médicament n'aura peut-être pas l'effet escompté.

N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.

Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas. Si nécessaire, nettoyez-le avec un chiffon imbibé de détergent doux.

Tenez votre stylo hors de la vue et de la portée des autres personnes, en particulier des enfants.

#### Élimination des stylos d'Alhemo, des aiguilles et des éléments d'emballage

#### **Texte dans les instructions d'utilisation**

Lorsque votre stylo est vide, vous devez l'éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

Vous ne pouvez pas remplir votre stylo à nouveau.

Pour réduire le risque de piqûre d'aiguille, éliminez les aiguilles usagées immédiatement selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.

Les éléments d'emballage (boîte et notice) sont recyclables.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

### **NOVO NORDISK**

10-12 COURS MICHELET

92800 PUTEAUX

FRANCE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

- Alhemo 60mg/1.5ml : 34009 589 039 5 3
- Alhemo 150mg/1.5ml : 34009 589 039 6 0

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

<{JJ mois AAAA}>

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.