ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALPROLIX 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

ALPROLIX 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

ALPROLIX 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ALPROLIX 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ALPROLIX 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ALPROLIX 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 250 UI de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa (eftrenonacog alfa).
ALPROLIX contient environ 250 UI (50 UI/mL) de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa, après reconstitution.

ALPROLIX 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 500 UI de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa (eftrenonacog alfa).
ALPROLIX contient environ 500 UI (100 UI/mL) de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa, après reconstitution.

ALPROLIX 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 1000 UI de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa (eftrenonacog alfa).
ALPROLIX contient environ 1000 UI (200 UI/mL) de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa, après reconstitution.

ALPROLIX 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 2000 UI de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa (eftrenonacog alfa).
ALPROLIX contient environ 2000 UI (400 UI/mL) de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa, après reconstitution.

ALPROLIX 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 3000 UI de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa (eftrenonacog alfa).
ALPROLIX contient environ 3000 UI (600 UI/mL) de facteur IX de coagulation humain (ADNr), eftrénonacog alfa, après reconstitution.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode du test de coagulation en un temps de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique d'ALPROLIX est de 55 - 84 UI/mg de protéine.

L'eftrénonacog alfa est un facteur IX de coagulation humain recombinant fusionné au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine (rFIXFc) de 867 acides aminés. Il s'agit d'un facteur de haute pureté produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines

(HEK) sans aucun ajout de protéines exogènes d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Excipient à effet notoire
0,3 mmol (6,4 mg) de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
Poudre : poudre ou agglomérat lyophilisé, blanc à blanc cassé.
Solvant : solution limpide et incolore.

pH : 6,5 à 7,5
Osmolalité : 255 à 345 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

ALPROLIX est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit se faire sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Surveillance thérapeutique
Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de facteur IX plasmatique afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse au facteur IX peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables. Chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids, il peut être nécessaire d'ajuster la dose définie selon le poids corporel. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur IX de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX) est indispensable.

Lorsqu'un test de coagulation *in vitro* en une étape basé sur le temps de céphaline activé (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur IX dans les échantillons de sang des patients, les résultats concernant l'activité plasmatique du facteur IX peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisés pour le test. Ce point est particulièrement important lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactif utilisé pour le test.
Les mesures effectuées par un test de coagulation en un temps en utilisant un réactif de TCA à base de kaolin ont de fortes chances d'aboutir à une sous-estimation du niveau d'activité.

Posologie
La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), conformément au standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du facteur IX. L'activité coagulante du facteur IX dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International du facteur IX plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) d'activité du facteur IX Fc recombinant correspond à la quantité de facteur IX contenue dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande
Le calcul de la dose nécessaire de facteur IX Fc recombinant est basé sur des données empiriques selon lesquelles 1 Unité Internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1 % de l'activité normale (UI/dL). La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'Unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée du taux de facteur IX (%) (UI/dL) × {inverse de la récupération observée (UI/kg par UI/dL)}

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées selon l'efficacité clinique au cas par cas. Si une administration répétée est nécessaire pour contrôler le saignement, la demi-vie prolongée d'ALPROLIX doit être prise en compte (voir rubrique 5.2). On ne devrait pas observer de retard dans le délai d'obtention du pic d'activité.

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dL) pendant la période correspondante. Le tableau 1 peut être utilisé pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et lors de chirurgies :

Tableau 1 : Guide pour établir la posologie d'ALPROLIX lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies

Degré d'hémorragie / Type d'intervention chirurgicale	**Taux de facteur IX nécessaire (%) (UI/dL)**	**Fréquence d'administration (heures) / Durée du traitement (jours)**
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20 – 40	Renouveler l'injection toutes les 48 heures, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 24 à 48 heures jusqu'à la disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragie engageant le pronostic vital	60 – 100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 – 60	Renouveler l'injection au bout de 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation.[1]
Chirurgie majeure	80 – 100 (pré et postopératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur IX plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL).

[1] Chez certains patients et dans certaines circonstances, l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 48 heures (voir rubrique 5.2 pour les données pharmacocinétiques).

Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme contre les saignements, la posologie initiale recommandée est de :

- 50 UI/kg une fois par semaine, en ajustant la dose en fonction de la réponse du patient, ou
- 100 UI/kg une fois tous les 10 jours, en ajustant l'intervalle en fonction de la réponse du patient. Chez certains patients, lorsque les saignements sont bien contrôlés par le traitement administré une fois tous les 10 jours, un allongement de l'intervalle de traitement à 14 jours ou plus peut être possible.

La dose maximale recommandée pour la prophylaxie est de 100 UI/kg.

Population gériatrique

L'expérience chez les patients âgés de ≥ 65 ans est limitée.

Population pédiatrique
Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, des doses plus élevées ou une administration plus fréquente peuvent être nécessaire, et la dose initiale recommandée est de 50 - 60 UI/kg tous les 7 jours. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte. Voir rubriques 5.1 et 5.2.
La dose maximale recommandée pour la prophylaxie est de 100 UI/kg.

Mode d'administration
Voie intraveineuse.

En cas d'auto-administration ou d'administration par un soignant, une formation appropriée est nécessaire.

ALPROLIX doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne devra pas dépasser 10 mL/min au maximum.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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.

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été signalées avec ALPROLIX. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc anaphylactique, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

Inhibiteurs
Après un traitement répété par un facteur IX de coagulation humain, l'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) doit être surveillée chez les patients, ceux-ci devant être mesurés en unités Bethesda (UB) au moyen d'un test biologique approprié.

Des cas montrant une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et la survenue de réactions allergiques ont été décrits dans la littérature médicale. Par conséquent, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée chez les patients connaissant des réactions allergiques. Il est à noter que les patients présentant des inhibiteurs du facteur IX peuvent présenter un risque accru d'anaphylaxie en cas d'exposition ultérieure au facteur IX.

En raison du risque de réactions allergiques associé aux produits contenant le facteur IX, les administrations initiales du facteur IX doivent, selon le jugement du médecin traitant, être réalisées sous surveillance médicale, dans un environnement permettant de prodiguer les soins appropriés en cas de réactions allergiques.

Thromboembolie
En raison du risque potentiel de complications thrombotiques associé aux produits contenant le facteur IX, une surveillance clinique des signes précoces de thrombose et de coagulopathie de consommation doit être instaurée au moyen des tests biologiques appropriés lorsque ce produit est administré à des patients présentant une atteinte hépatique, à des patients en phase postopératoire, à des nouveau-nés ou à des patients présentant un risque d'accident thrombotique ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Dans ces situations, les bénéfices du traitement par ALPROLIX doivent être évalués par rapport au risque de survenue de ces complications.

Événements cardiovasculaires
Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants, le traitement substitutif par des produits contenant le facteur IX peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter
Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

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

Considérations relatives aux excipients
Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Si plusieurs flacons sont utilisés pour le traitement, la teneur totale en sodium doit être prise en compte.

Polysorbate
Ce médicament contient 0,4 mg de polysorbate 20 par flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée entre ALPROLIX et d'autres médicaments. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement
ALPROLIX n'a fait l'objet d'aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal. Une étude sur le passage transplacentaire a été effectuée chez la souris (voir rubrique 5.3). En raison de la rareté de l'hémophilie B chez la femme, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de facteur IX lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur IX ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité
Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal avec ALPROLIX.

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

ALPROLIX 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
Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (se manifestant par des symptômes tels que : un angio-œdème, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées vasomotrices, une urticaire généralisée, des céphalées, une urticaire, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées dans de rares cas et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère et se sont produites concomitamment au développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4). L'apparition d'un syndrome néphrotique a été rapportée après la tentative d'induction d'une tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réaction allergique.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur IX. La détection d'inhibiteurs se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Il est alors recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de produits contenant le facteur IX, le risque étant plus élevé avec les préparations de faible pureté. L'utilisation de produits à base de facteur IX de faible pureté a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteur IX de haute pureté est rarement associée à des complications thromboemboliques.

Liste des effets indésirables
Patients préalablement traités (PPT) : un total de 153 patients atteints d'hémophilie B sévère ont été suivis dans le cadre des études cliniques de phase III et d'une étude d'extension. Les événements indésirables ont été surveillés sur 561 sujets-années au total. Le nombre total de jours d'exposition a été de 26 106, avec une médiane de 165 (intervalle : 1 à 528) jours d'exposition par sujet.

Patients non préalablement traités (PUP, *previously untreated patients*) : un total de 33 patients atteints d'hémophilie B sévère ont été suivis dans le cadre d'une étude clinique. Les événements indésirables ont été surveillés sur 57,51 sujets-années au total. Le nombre total de jours d'exposition a été de 2 233, avec une médiane de 76 (intervalle : 1 à 137) jours d'exposition par sujet.

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables selon la classification de systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences sont définies selon les critères suivants : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau répertorie les effets indésirables qui ont été rapportés dans les études cliniques et ceux qui ont été identifiés dans le cadre de l'utilisation post-commercialisation.

Tableau 2 : effets indésirables signalés avec ALPROLIX

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur IX	Fréquent[1]
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique Choc anaphylactique	Fréquent[1] Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Sensation vertigineuse Dysgueusie	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Paresthésie buccale Odeur dans l'haleine	Fréquent Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Uropathie obstructive Hématurie Colique néphrétique	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection Fatigue Douleur au site de perfusion	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent

[1] Les fréquences reposent sur ce qui a été observé dans l'étude menée chez les PUP. L'inhibition du facteur IX et l'hypersensibilité sont deux évènements qui se sont produits chez le même PUP dans l'étude IV. Voir Description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables

Au cours de l'ensemble du programme d'études cliniques, un patient (préalablement non traité) participant à l'étude IV a développé un faible titre en inhibiteur du facteur IX associé à une hypersensibilité (voir rubrique 5.1). Dans le cadre de l'expérience post-commercialisation, des cas de développement d'inhibiteurs du facteur IX et d'hypersensibilité (y compris d'anaphylaxie) ont été observés.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables attendus chez les enfants devraient être similaires à ce qui est observé chez l'adulte. Pour plus de précisions sur les données relatives à la sécurité chez l'enfant et les tranches d'âge incluses, voir la rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les effets de doses d'ALPROLIX supérieures aux doses recommandées n'ont pas été déterminés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteur IX de coagulation sanguine, code ATC : B02BD04

Mécanisme d'action
Le facteur IX est une glycoprotéine à chaîne unique ayant une masse moléculaire d'environ 55 000 Dalton. Il s'agit d'un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K. Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie extrinsèque. Le facteur IX activé, en association avec le facteur VIII activé, active le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine, conduisant à la formation d'un caillot.
L'hémophilie B est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe, qui est due à une diminution du taux de facteur IX et se traduit par des hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, lesquelles surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution augmente le taux plasmatique de facteur IX, ce qui permet une correction temporaire du déficit et de la tendance hémorragique.

ALPROLIX (eftrénonacog alfa) est une protéine de fusion entièrement recombinante à longue durée d'action composée d'un facteur IX de coagulation humain lié de façon covalente au fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) et produite par la technologie de l'ADN recombinant.

La région Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) se lie au récepteur Fc néonatal (FcRn). Ce récepteur est exprimé tout au long de la vie dans le cadre d'une voie naturelle qui protège les immunoglobulines (IgG) contre la dégradation lysosomale, les maintenant plus longtemps dans la circulation sanguine, par un phénomène de recyclage et prolongeant ainsi leur demi-vie plasmatique.

Efficacité et sécurité cliniques
La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ALPROLIX ont été évaluées dans le cadre de 2 études pivots de phase 3 internationales, en ouvert chez des patients préalablement traités (PPT) ; une étude de phase 3 menée chez des adultes et des adolescents, appelée ici étude I, et une étude pédiatrique de phase 3, appelée étude II (voir Population pédiatrique). La sécurité et l'efficacité d'ALPROLIX ont également été évaluées chez des patients non préalablement traités (PUP) atteints d'hémophilie B sévère (étude IV), voir Population pédiatrique.

L'étude I a comparé l'efficacité de 2 protocoles de traitement prophylactique (hebdomadaire fixe à une posologie de 50 UI/kg, et individualisé à une posologie de 100 UI/kg initialement tous les 10 jours) à celle du traitement à la demande. Au total, 123 patients de sexe masculin (âgés de 12 à 71 ans) atteints d'hémophilie B sévère (activité du FIX endogène ≤ 2 %) et préalablement traités ont été recrutés dans l'étude. Tous les patients ont reçu un traitement par ALPROLIX et ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 77 semaines.

Sur les 123 sujets qui ont achevé l'étude I, 93 ont été recrutés dans l'étude III (étude d'extension), avec une durée de suivi total médiane de 6,5 ans.

Il est à noter que les taux de saignement annualisés (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) ne sont pas comparables entre les différents concentrés de facteur, ni entre les différentes études cliniques.

Prophylaxie hebdomadaire fixe et individualisée
La dose hebdomadaire médiane pour les sujets inclus dans le groupe hebdomadaire fixe était de 45,17 UI/kg (écart interquartile [EIQ] : 38,1 - 53,7) dans l'étude I. Parmi les sujets évaluables en termes d'efficacité, les ABR médians correspondants ont été de 2,95 (EIQ : 1,01 - 4,35) et sont restés du même ordre pendant toute la durée de l'étude III (1,85 [EIQ : 0,76 - 4,0]).

Le taux médian de saignements articulaires spontanés a été de 0,38 (EIQ : 0,00 - 1,43) chez les sujets de l'étude III.

Chez les sujets dans le groupe individualisé, l'intervalle d'administration médian était de 12,53 jours (EIQ : 10,4 - 13,4) dans l'étude I l'ABR médian correspondant était de 1,38 (EIQ : 0,00 - 3,43) et est resté du même ordre pendant toute la durée de l'étude III (1,85 [EIQ : 0,76 - 4,0]).
Les intervalles d'administration et la consommation de facteur dans l'étude III (étude d'extension) sont restés comparables à ceux de l'étude I pour les deux protocoles de traitement prophylactique.

Aucun épisode hémorragique ne s'est produit chez 42 % des sujets sous prophylaxie individualisée et chez 23,0 % des sujets sous prophylaxie hebdomadaire. La proportion de sujets présentant ≥ 1 articulation cible à l'inclusion était plus faible dans le groupe de prophylaxie individualisée que dans le groupe de prophylaxie hebdomadaire (27,6 % et 57,1 %, respectivement).

Traitement des épisodes hémorragiques
Sur les 636 événements hémorragiques observés au cours de l'étude I, 90,4 % ont pu être contrôlés par 1 injection et, globalement, 97,3 % par 2 injections ou moins. La médiane des doses moyennes par injection utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 46,07 (EIQ : 32,86 - 57,03) UI/kg. La dose globale médiane utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 51,47 UI/kg (EIQ : 35,21 - 61,73) dans le groupe de prophylaxie hebdomadaire, de 49,62 (EIQ : 35,71 - 94,82) dans le groupe de prophylaxie individualisée et de 46,58 (EIQ : 33,33 - 59,41) dans le groupe de traitement à la demande.

Prise en charge péri-opératoire (prophylaxie chirurgicale)
Au total, 35 interventions chirurgicales majeures ont été réalisées et évaluées chez 22 sujets (21 adultes et adolescents et 1 patient pédiatrique âgé de < 12 ans) dans l'étude I et dans l'étude III. Sur les 35 interventions chirurgicales majeures, 28 (80,0 %) ont nécessité une dose préopératoire unique pour maintenir l'hémostase pendant l'intervention chirurgicale. La médiane des doses moyennes par injection utilisée pour maintenir l'hémostase pendant l'intervention était de 94,7 UI/kg (intervalle : 49 - 152 UI/kg). La dose totale reçue le jour de l'intervention a été comprise entre 49 et 341 UI/kg, et la dose totale reçue pendant les 14 jours de la période péri-opératoire a été comprise entre 60 et 1 947 UI/kg.

La réponse hémostatique a été jugée excellente ou bonne dans 100 % des interventions chirurgicales majeures.

Population pédiatrique

Au total, 30 patients pédiatriques de sexe masculin, préalablement traités, atteints d'hémophilie B sévère (activité du FIX endogène ≤ 2 %) ont été recrutés dans l'étude II. Les patients étaient âgés de moins de 12 ans (15 étaient âgés de < 6 ans et 15 étaient âgés de 6 à < 12 ans). Tous les patients ont reçu un traitement par ALPROLIX et ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 52 semaines.

Les 30 patients ont tous été traités par ALPROLIX selon un protocole de traitement prophylactique, en débutant à la dose de 50 - 60 UI/kg tous les 7 jours, avec possibilité d'ajustement de la dose jusqu'à un maximum de 100 UI/kg et de l'intervalle d'administration entre un minimum d'une fois par semaine et un maximum de deux fois par semaine. Parmi les 30 patients qui ont achevé l'étude II, 27 ont été recrutés

dans l'étude III (étude d'extension). La durée médiane dans les études II + III était de 2,88 ans, avec un nombre moyen de 166 jours d'exposition.

Au total, 33 patients pédiatriques atteints d'hémophilie B sévère (activité du FIX endogène ≤ 2 %) non préalablement traités ont été recrutés dans l'étude IV. L'âge médian à l'inclusion était de 0,6 an (intervalle : 0,08 à 2 ans) ; 78,8 % des sujets étaient âgés de moins de 1 an. Le nombre médian global de semaines sous ALPROLIX a été de 83,01 (intervalle : 6,7 à 226,7 semaines) et le nombre médian global de jours d'exposition a été de 76 (intervalle : 1 à 137 jours).

Prophylaxie individualisée
Dans l'étude II, la médiane des doses hebdomadaires moyennes d'ALPROLIX était de 59,40 UI/kg (écart interquartile : 52,95 à 64,78 UI/kg) chez les sujets âgés de < 6 ans et de 57,78 UI/kg (écart interquartile : 51,67 à 65,01 UI/kg) chez les sujets âgés de 6 à < 12 ans. Globalement, l'intervalle d'administration médian était de 6,99 jours (écart interquartile : 6,94 à 7,03) et ne s'est pas révélé différent selon la cohorte d'âge. À l'exception d'un patient chez lequel la dernière dose prescrite était de 100 UI/kg tous les 5 jours, les dernières doses prescrites chez les 29 autres patients étaient de 70 UI/kg maximum tous les 7 jours. Aucun épisode hémorragique ne s'est produit chez 33 % des sujets pédiatriques. Les intervalles d'administration et la consommation de facteur dans l'étude III sont restés comparables à ceux de l'étude II.

Les taux de saignement annualisés médians chez les sujets âgés de < 12 ans évaluables en termes d'efficacité étaient de 1,97 (écart interquartile : 0,00 à 3,13) dans l'étude II et sont restés du même ordre tout au long de l'étude III (étude d'extension).

Chez les PUP (étude IV), la médiane des doses hebdomadaires moyennes d'ALPROLIX était de 57,96 UI/kg (écart interquartile : 52,45 à 65,06 UI/kg) et la médiane de l'intervalle d'administration moyen était de 7 jours (écart interquartile : 6,95 à 7,12). Les intervalles d'administration et la consommation de facteur dans l'étude IV sont restés comparables à ceux des études II et III. Pour les PUP ayant reçu le traitement en prophylaxie, 8 (28,6 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique. L'ABR médian global pour les sujets inclus dans le protocole de traitement prophylactique a été de 1,24 (écart interquartile : 0,0 à 2,49).

Traitement des épisodes hémorragiques
Sur les 60 événements hémorragiques observés au cours de l'étude II, 75 % ont pu être contrôlés par 1 injection et, globalement, 91,7 % des événements hémorragiques ont pu être contrôlés par 2 injections ou moins. La médiane des doses moyennes par injection utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 63,51 (écart interquartile : 48,92 à 99,44) UI/kg. La dose globale médiane utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 68,22 UI/kg (écart interquartile : 50,89 à 126,19).

Sur les 58 événements hémorragiques observés chez les PUP recevant le traitement prophylactique au cours de l'étude IV, 87,9 % ont pu être contrôlés par 1 injection et, globalement, 96,6 % des événements hémorragiques ont pu être contrôlés par 2 injections ou moins. La médiane des doses moyennes par injection utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 71,92 UI/kg (écart interquartile : 52,45 à 100,81 UI/kg). La dose globale médiane utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 78,74 UI/kg (écart interquartile : 53,57 à 104,90 UI/kg).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Toutes les études pharmacocinétiques avec ALPROLIX ont été menées chez des patients atteints d'hémophilie B sévère préalablement traités. Les données présentées dans cette rubrique ont été obtenues au moyen de tests de coagulation en un temps avec un réactif de TCA à base de silice étalonné à l'aide d'échantillons standards de facteur IX plasmatique.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées chez 22 sujets (âgés de ≥ 19 ans) ayant reçu ALPROLIX (rFIXFc). Après une période de sevrage thérapeutique d'au moins 120 heures (5 jours), les sujets ont reçu une dose unique de 50 UI/kg. Des échantillons pour analyse pharmacocinétique ont été prélevés avant administration, puis à 11 reprises jusqu'à 240 heures (10 jours) après administration. Les paramètres pharmacocinétiques de l'analyse non compartimentale observés après l'administration de 50 UI/kg d'ALPROLIX sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : paramètres pharmacocinétiques d'ALPROLIX (dose de 50 UI/kg)

Paramètres pharmacocinétiques[1]	**ALPROLIX (IC à 95 %)**
	N = 22
Récupération incrémentielle (UI/dL par UI/kg)	0,92 (0,77 – 1,10)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	31,58 (28,46 – 35,05)
C_{max} (UI/dL)	46,10 (38,56 – 55,11)
CL (mL/h/kg)	3,17 (2,85 – 3,51)
$t_{½}$ (h)	77,60 (70,05 – 85,95)
$t_{½\alpha}$ (h)[2]	5,03 (3,20 – 7,89)
$t_{½\beta}$ (h)[2]	82,12 (71,39 – 94,46)
TRM (h)	95,82 (88,44 – 106,21)
$V_{éq.}$ (mL/kg)	303,4 (275,1 – 334,6)
Délai jusqu'à l'obtention de 1 % (jours)[2]	11,22 (10,20 – 12,35)

[1] Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95 %).
[2] Ces paramètres pharmacocinétiques ont été obtenus d'après l'analyse compartimentale.
Abréviations : IC = intervalle de confiance ; C_{max}= activité maximale ; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FIX en fonction du temps ; $t_{½}$= demi-vie terminale ; $t_{½\alpha}$ = demi-vie de distribution ; $t_{½\beta}$ = demi-vie d'élimination ; CL = clairance ; $V_{éq.}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre ; TRM = temps de résidence moyen.

La demi-vie d'élimination (82 heures) est influencée par le fragment Fc, faisant intervenir, d'après ce qui a été démontré chez les modèles animaux, les voies de recyclage du récepteur Fc néonatal.

Un modèle de pharmacocinétique de population a été développé d'après les données d'activité du FIX issues de 161 sujets de tous âges (2 - 76 ans) pesant entre 12,5 kg et 186,7 kg dans trois études cliniques (12 sujets dans un étude de phase 1/2a, 123 sujets dans l'étude I et 26 sujets dans l'étude II). La clairance (CL) estimée chez un adulte type de 70 kg est de 2,30 dL/h et le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 194,8 dL. Le profil de l'activité moyenne (écart type) observée en fonction du temps après

administration d'une dose unique d'ALPROLIX chez des patients atteints d'hémophilie B sévère est présenté ci-dessous (voir tableau 4).

Tableau 4 : activité (UI/dL) moyenne (écart type) du FIX observée après une dose unique d'ALPROLIX[1] (rFIXFc) chez des patients âgés de ≥ 12 ans

Dose (UI/kg)	10 min	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	96 h	144 h	168 h	192 h	240 h	288 h
50	52,9 (30,6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4 (1,1)	3,2 (1,9)	2,6 (1,0)	2,1 (0,9)	ND
100	112 (24)	ND	77,1 (12,8)	ND	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	ND	4,81 (1,67)	ND	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

[1] Voir rubrique 4.2 ; ND : non disponible

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques d'ALPROLIX ont été déterminés chez des adolescents au cours de l'étude I (les prélèvements pour analyse pharmacocinétique ont été réalisés avant administration, puis à de multiples reprises jusqu'à 336 heures [14 jours] après administration) et chez des enfants dans l'étude II (les prélèvements pour analyse pharmacocinétique ont été réalisés avant administration, puis à 7 reprises jusqu'à 168 heures [7 jours] après administration). Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques calculés sur la base des données pédiatriques recueillies chez 35 sujets âgés de moins de 18 ans.

Tableau 5 : comparaison des paramètres PK d'ALPROLIX (rFIXFc) selon la tranche d'âge

Paramètres PK[1]	**Étude II**		**Étude I**
	< 6 ans (2 ; 4)	**6 à < 12 ans (6 ; 10)**	**12 à < 18 ans (12 ; 17)**
	N = 11	**N = 13**	**N = 11**
RI (UI/dL par UI/kg)	0,5989 (0,5152 ; 0,6752)	0,7170 (0,6115 ; 0,8407)	0,8470 (0,6767 ; 1,0600)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	22,71 (20,32 ; 25,38)	28,53 (24,47 ; 33,27)	29,50 (25,13 ; 34,63)
$t_{½}$ (h)	66,49 (55,86 ; 79,14)	70,34 (60,95 ; 81,17)	82,22 (72,30 ; 93,50)
TRM (h)	83,65 (71,76 ; 97,51)	82,46 (72,65 ; 93,60)	93,46 (81,77 ; 106,81)
CL (mL/h/kg)	4,365 (3,901 ; 4,885)	3,505 (3,006 ; 4,087)	3,390 (2,888 ; 3,979)
$V_{éq}$ (mL/kg)	365,1 (316,2 ; 421,6)	289,0 (236,7 ; 352,9)	316,8 (267,4 ; 375,5)

[1] Les paramètres PK issus de l'analyse non compartimentale qui sont présentés correspondent aux moyennes géométriques (IC à 95 %).

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RI = récupération incrémentielle ; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FIX en fonction du temps ; $t_{½}$ = demi-vie terminale ; TRM = temps de résidence moyen ; CL = clairance ; $V_{éq.}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues du test de thrombogénicité chez le lapin (modèle de stase de Wessler) et des études de toxicologie en administration répétée (qui ont inclus des évaluations de la toxicité locale, des organes reproducteurs mâles et des paramètres électrocardiographiques) chez le rat et le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude n'a été menée pour évaluer la génotoxicité, la cancérogenèse, la toxicité sur les fonctions de reproduction ou le développement embryo-fœtal. Une étude sur le passage transplacentaire a montré que l'eftrénonacog alfa (rFIXFc) traverse le placenta en faible quantité chez la souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Saccharose
Histidine
Mannitol
Polysorbate 20
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Solvant
Chlorure de sodium
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.

Seul le kit de perfusion fourni doit être utilisé car le traitement pourrait échouer en raison de l'adsorption du facteur IX de coagulation sur les surfaces internes de certains équipements d'injection.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
4 ans

Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique ne dépassant pas 6 mois. La date à laquelle le produit est sorti du réfrigérateur doit être inscrite sur la boîte. Après avoir été conservé à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Le produit ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur le flacon ou plus de six mois après avoir sorti la boîte du réfrigérateur.

Après reconstitution
La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 6 heures lorsque le produit est conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C). Si le produit n'a pas été utilisé dans un délai de 6 heures, il doit être éliminé. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Conserver le produit à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation et l'administration

Chaque boîte contient :
- un flacon en verre de type 1 avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, contenant la poudre ;
- 5 mL de solvant dans une seringue préremplie en verre de type 1 avec un bouchon-piston en caoutchouc bromobutyle ;
- un piston de seringue ;
- un adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution ;
- un kit de perfusion stérile ;
- tampon(s) imprégné(s) d'alcool ;
- pansement(s) ;
- compresse(s) de gaze.

Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre pour préparation injectable contenue dans chaque flacon doit être reconstituée à l'aide de la seringue préremplie contenant le solvant (solution de chlorure de sodium) fournie en utilisant l'adaptateur pour flacon stérile.

Le flacon doit être remué délicatement avec un mouvement circulaire jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement avant toute administration afin de vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou présente des dépôts.

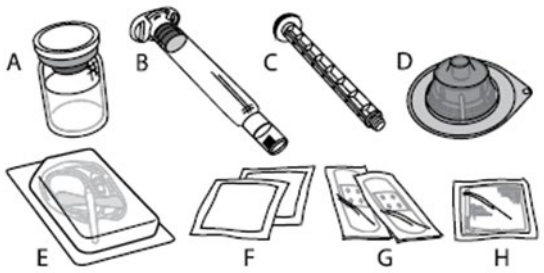
Ce produit est à usage unique strict.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la reconstitution et l'administration

Les instructions ci-dessous décrivent la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX.

ALPROLIX doit être administré par injection intraveineuse (IV) après dissolution de la poudre pour solution injectable à l'aide du solvant fourni dans la seringue préremplie. La boîte d'ALPROLIX contient :



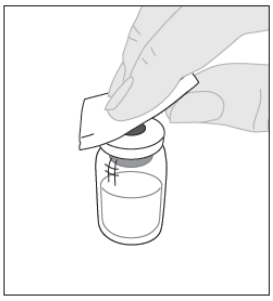
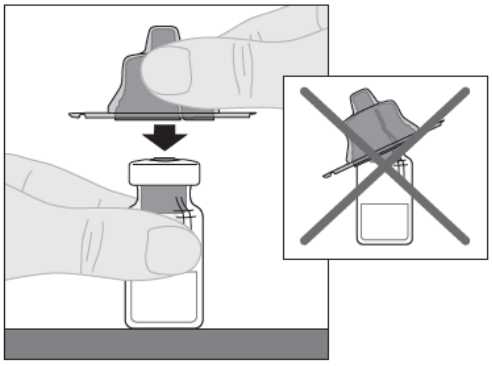
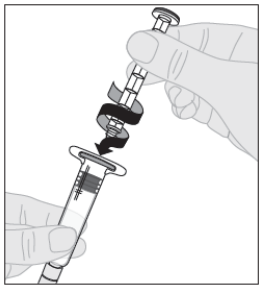
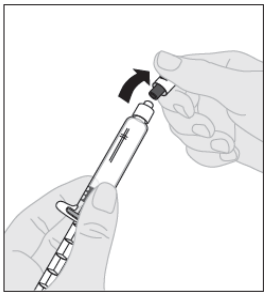
A) 1 flacon de poudre
B) 5 mL de solvant dans une seringue préremplie
C) 1 piston de seringue
D) 1 adaptateur pour flacon
E) 1 kit de perfusion
F) 2 tampons imprégnés d'alcool
G) 2 pansements
H) 1 compresse de gaze

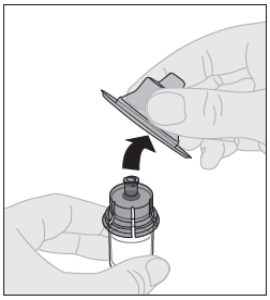
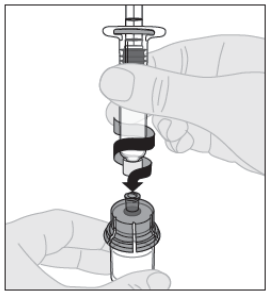
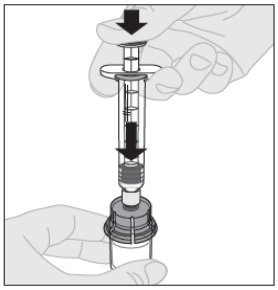
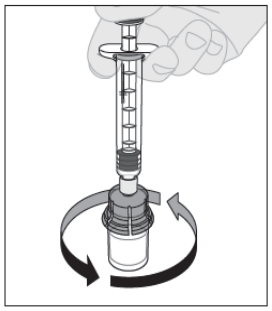
ALPROLIX ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions injectables ou pour perfusion.

Lavez-vous les mains avant d'ouvrir l'emballage.

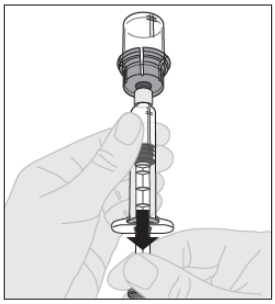
Reconstitution :

1.	Vérifiez le nom et le dosage indiqués sur l'emballage afin de vous assurer qu'il contient le bon médicament. Vérifiez la date de péremption sur la boîte d'ALPROLIX. N'utilisez pas le médicament s'il est périmé.
2.	Si ALPROLIX a été conservé au réfrigérateur, sortez le flacon d'ALPROLIX (A) et la seringue contenant le solvant (B) et laissez les atteindre la température ambiante avant utilisation. N'utilisez pas de source de chaleur externe.
3.	Placez le flacon sur une surface plane et propre. Retirez l'opercule du flacon.

4.	Nettoyez le haut du flacon à l'aide de l'un des tampons imprégnés d'alcool (F) fournis dans l'emballage, puis laissez sécher à l'air libre. Une fois le haut du flacon nettoyé, ne le touchez pas et ne le mettez pas en contact avec quoi que ce soit d'autre.	
5.	Ouvrir l'emballage de l'adaptateur pour flacon (D) en retirant l'opercule de protection. Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage. Ne touchez pas l'adaptateur ni l'intérieur de son emballage.	
6.	Placez le flacon sur une surface plane. Saisissez l'adaptateur pour flacon à travers son emballage et placez-le directement sur le haut du flacon. Appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur le haut du flacon, le perforateur de l'adaptateur pénétrant au travers du bouchon du flacon.	
7.	Placer le piston (C) sur la seringue de solvant en insérant l'extrémité du piston dans l'orifice de la seringue. Faites tourner fermement le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit solidement calé dans la seringue.	
8.	Retirez le bouchon en plastique blanc de la seringue de solvant en le courbant jusqu'à ce qu'il se détache. Mettez le bouchon de côté en le posant tête en bas sur une surface plane. Ne touchez pas l'intérieur du bouchon ni l'extrémité de la seringue.	

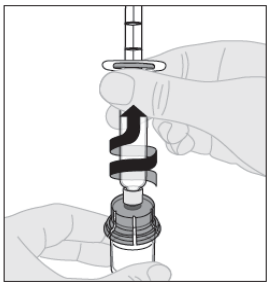
9.	Retirer l’emballage de l’adaptateur et jetez-le.	
10.	Fixez la seringue de solvant sur l’adaptateur en insérant l’extrémité de la seringue dans l’orifice de l’adaptateur. Vissez fermement la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d’une montre jusqu’à ce qu’elle soit solidement fixée.	
11.	Appuyez lentement sur le piston afin d’injecter la totalité du solvant dans le flacon d’ALPROLIX.	
12.	En laissant la seringue fixée sur l’adaptateur et le piston enfoncé, remuez délicatement le flacon en le faisant tourner jusqu’à dissolution de la poudre. Ne le secouez pas.	
13.	La solution finale doit être inspectée visuellement avant injection. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente (comme une perle) et incolore. N’utilisez pas la solution si elle est trouble ou contient des particules visibles.	

14. En veillant à ce que le piston de la seringue reste entièrement enfoncé, retournez le flacon. Tirez lentement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue au travers de l'adaptateur pour flacon.



Remarque : si vous utilisez plus d'un flacon d'ALPROLIX par injection, chaque flacon doit être reconstitué séparément en suivant les instructions précédentes (étapes 1 à 13). La seringue de solvant doit être retirée en laissant l'adaptateur en place. Une seule grande seringue Luer-lock peut être utilisée pour aspirer le contenu reconstitué de chacun des flacons.

15. Retirez la seringue de l'adaptateur en dévissant délicatement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



16. Jetez le flacon et l'adaptateur.

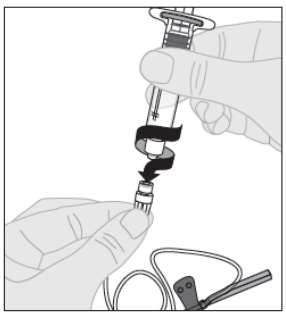
Remarque : si la solution n'est pas utilisée immédiatement, le bouchon de la seringue doit être remis en place avec précaution sur l'extrémité de la seringue. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue ni l'intérieur du bouchon.

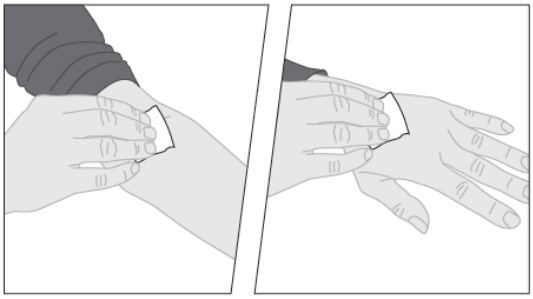
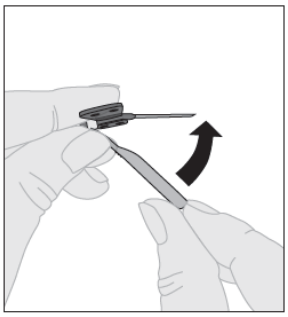
Après reconstitution, ALPROLIX peut être conservé à température ambiante pendant un maximum de 6 heures avant administration. Passé ce délai, la solution d'ALPROLIX reconstituée doit être éliminée. Conservez la solution à l'abri de la lumière.

Administration (injection intraveineuse) :

ALPROLIX doit être administré à l'aide du kit de perfusion (E) fourni dans cet emballage.

1. Ouvrez l'emballage du kit de perfusion et retirez le capuchon situé à l'extrémité de la tubulure. Raccordez la seringue contenant la solution d'ALPROLIX reconstituée à l'extrémité de la tubulure du kit de perfusion en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre.



2.	Si nécessaire, posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant soigneusement la peau à l'aide du deuxième tampon imprégné d'alcool fourni dans l'emballage. 
3.	Éliminez les éventuelles bulles d'air présentes dans la tubulure du kit de perfusion en appuyant lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide atteigne l'aiguille du kit de perfusion. Ne faites pas sortir la solution de l'aiguille. Retirez le capuchon protecteur en plastique transparent de l'aiguille.
4.	Introduisez l'aiguille du kit de perfusion dans une veine, comme indiqué par votre médecin ou votre infirmier/ère, et retirez le garrot. Si vous préférez, vous pouvez utiliser l'un des pansements (G) fournis dans l'emballage pour maintenir les ailettes en plastique de l'aiguille en place au niveau du site d'injection. Le produit reconstitué doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. Votre médecin pourra vous recommander un débit d'injection différent pour améliorer votre confort.
5.	Une fois l'injection terminée et l'aiguille retirée, pliez le protège-aiguille et refermez-le complètement sur l'aiguille. 
6.	Veillez à éliminer de manière sécurisée l'aiguille usagée, toute solution inutilisée, la seringue et le flacon vide, dans une boîte de récupération des déchets appropriée car ces composants pourraient être dangereux pour les autres s'ils ne sont pas éliminés convenablement. Ne réutilisez pas le matériel.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1098/001
EU/1/16/1098/002
EU/1/16/1098/003
EU/1/16/1098/004
EU/1/16/1098/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 mai 2016
Date du dernier renouvellement : 11 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

30/04/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

Biogen MA Inc
5000 Davis Drive
Morrisville, NC 27560
États-Unis

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93, 113 64
Stockholm
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALPROLIX 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

eftrenonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 250 UI d'eftrenonacog alfa (approx. 50 UI/mL après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :
saccharose, histidine, mannitol, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant :
chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 5 mL de solvant dans une seringue préremplie, 1 piston de seringue, 1 adaptateur pour flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons alcoolisés, 2 pansements, 1 compresse de gaze

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

Une vidéo d'instructions pour la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX peut être visionnée en scannant le flashcode à l'aide d'un smartphone ou sur le site Internet

Flashcode à insérer + http://www.alprolix-instructions.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 6 heures après reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.
Date de sortie du réfrigérateur :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1098/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ALPROLIX 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ALPROLIX 250 UI poudre pour solution injectable

eftrenonacog alfa
facteur IX de coagulation recombinant
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALPROLIX 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

eftrenonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 500 UI d'eftrenonacog alfa (approx. 100 UI/mL après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :
saccharose, histidine, mannitol, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant :
chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 5 mL de solvant dans une seringue préremplie, 1 piston de seringue, 1 adaptateur pour flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons alcoolisés, 2 pansements, 1 compresse de gaze

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

Une vidéo d'instructions pour la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX peut être visionnée en scannant le flashcode à l'aide d'un smartphone ou sur le site Internet

Flashcode à insérer + http://www.alprolix-instructions.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 6 heures après reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.
Date de sortie du réfrigérateur :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1098/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ALPROLIX 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ALPROLIX 500 UI poudre pour solution injectable

eftrenonacog alfa
facteur IX de coagulation recombinant
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 UI

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALPROLIX 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

eftrenonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 1000 UI d'eftrenonacog alfa (approx. 200 UI/mL après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :
saccharose, histidine, mannitol, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant :
chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 5 mL de solvant dans une seringue préremplie, 1 piston de seringue, 1 adaptateur pour flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons alcoolisés, 2 pansements, 1 compresse de gaze

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

Une vidéo d'instructions pour la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX peut être visionnée en scannant le flashcode à l'aide d'un smartphone ou sur le site Internet

Flashcode à insérer + http://www.alprolix-instructions.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 6 heures après reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.
Date de sortie du réfrigérateur :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1098/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ALPROLIX 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ALPROLIX 1000 UI poudre pour solution injectable

eftrenonacog alfa
facteur IX de coagulation recombinant
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1000 UI

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALPROLIX 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

eftrenonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 2000 UI d'eftrenonacog alfa (approx. 400 UI/mL après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :
saccharose, histidine, mannitol, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant :
chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 5 mL de solvant dans une seringue préremplie, 1 piston de seringue, 1 adaptateur pour flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons alcoolisés, 2 pansements, 1 compresse de gaze

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

Une vidéo d'instructions pour la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX peut être visionnée en scannant le flashcode à l'aide d'un smartphone ou sur le site Internet

Flashcode à insérer + http://www.alprolix-instructions.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 6 heures après reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.
Date de sortie du réfrigérateur :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1098/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ALPROLIX 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ALPROLIX 2000 UI poudre pour solution injectable

eftrenonacog alfa
facteur IX de coagulation recombinant
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2000 UI

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALPROLIX 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

eftrenonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Poudre : 3000 UI d'eftrenonacog alfa (approx. 600 UI/mL après reconstitution),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :
saccharose, histidine, mannitol, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant :
chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 5 mL de solvant dans une seringue préremplie, 1 piston de seringue, 1 adaptateur pour flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons alcoolisés, 2 pansements, 1 compresse de gaze

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

Une vidéo d'instructions pour la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX peut être visionnée en scannant le flashcode à l'aide d'un smartphone ou sur le site Internet

Flashcode à insérer + http://www.alprolix-instructions.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 6 heures après reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.
Date de sortie du réfrigérateur :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1098/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ALPROLIX 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ALPROLIX 3000 UI poudre pour solution injectable

eftrenonacog alfa
facteur IX de coagulation recombinant
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3000 UI

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour ALPROLIX
chlorure de sodium
eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

ALPROLIX 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
ALPROLIX 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
ALPROLIX 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
ALPROLIX 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
ALPROLIX 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

eftrénonacog alfa (eftrenonacog alfa) (facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc)

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ALPROLIX et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ALPROLIX ?
3. Comment utiliser ALPROLIX ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ALPROLIX ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour la reconstitution et l'administration

1. Qu'est-ce qu'ALPROLIX et dans quel cas est-il utilisé ?

ALPROLIX contient la substance active eftrénonacog alfa, un facteur IX de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc. Le facteur IX est une protéine produite naturellement dans le corps, nécessaire pour que le sang forme des caillots et arrête ainsi les saignements.

ALPROLIX est un médicament utilisé pour le traitement et la prévention des saignements chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie B (maladie hémorragique héréditaire due à un déficit en facteur IX).

ALPROLIX est fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant sans aucune addition de composants d'origine humaine ou animale au cours de la fabrication.

Comment ALPROLIX agit-il ?
Chez les patients atteints d'hémophilie B, le facteur IX est absent ou ne fonctionne pas correctement. Ce médicament est utilisé pour remplacer le facteur IX manquant ou défaillant. ALPROLIX augmente le taux de facteur IX dans le sang et corrige temporairement la tendance hémorragique. La protéine de fusion FIX-Fc contenue dans ce médicament prolonge la durée d'action du médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ALPROLIX ?

N'utilisez jamais ALPROLIX
- si vous êtes allergique à l'eftrénonacog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser ALPROLIX.

- Il existe un faible risque que vous développiez une réaction anaphylactique (réaction allergique sévère et soudaine) à ALPROLIX. Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre des démangeaisons généralisées, une urticaire, une oppression dans la poitrine, des difficultés à respirer ou une tension artérielle basse. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, arrêtez immédiatement l'injection et contactez votre médecin. En raison du risque de réactions allergiques associé au facteur IX, les administrations initiales d'ALPROLIX doivent être réalisées sous surveillance médicale, dans un environnement permettant de prodiguer les soins appropriés en cas de réactions allergiques.

- Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que vos saignements ne sont pas contrôlés par la dose que vous recevez car il peut y avoir plusieurs raisons à cela. Par exemple, la formation d'anticorps (également appelés inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX est une complication connue qui peut survenir au cours du traitement de l'hémophilie B. Les anticorps empêchent le traitement d'agir correctement. Votre médecin contrôlera cela si nécessaire. N'augmentez pas votre dose totale d'ALPROLIX pour contrôler vos saignements sans en avoir parlé avec votre médecin.

Les patients ayant développé un inhibiteur du facteur IX peuvent être exposés à un risque plus important d'anaphylaxie lors d'un traitement ultérieur par le facteur IX. Par conséquent, si vous faites une réaction allergique telle que celles décrites ci-dessus, la présence d'un inhibiteur devra être recherchée chez vous.

L'utilisation de produits contenant le facteur IX peut augmenter le risque de caillots sanguins dans votre corps, en particulier si vous présentez des facteurs de risque favorisant l'apparition de caillots sanguins. Les symptômes d'un possible caillot sanguin peuvent comprendre : douleur et/ou sensibilité le long d'une veine, gonflement inattendu d'un bras ou d'une jambe ou apparition soudaine d'un essoufflement ou de difficultés à respirer.

<u>Événements cardiovasculaires</u>
Si vous avez été informé(e) que vous avez une maladie cardiaque ou que vous présentez un risque de maladie cardiaque, l'utilisation du facteur IX devra se faire avec prudence et vous devez en parler avec votre médecin.

<u>Complications liées au cathéter</u>
Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang et la formation de caillots de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le DAVC, doit être pris en considération.

<u>Enregistrement</u>
À chaque administration d'ALPROLIX, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro du lot du produit.

Autres médicaments et ALPROLIX
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
ALPROLIX n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

ALPROLIX contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Si plusieurs flacons sont utilisés pour le traitement, la teneur totale en sodium doit être prise en compte.

ALPROLIX contient du polysorbate
Ce médicament contient 0,4 mg de polysorbate 20 par flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser ALPROLIX ?

Le traitement par ALPROLIX sera mis en place par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin (voir rubrique 7). Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

ALPROLIX est administré par voie intraveineuse. Vous ou une autre personne pourrez l'administrer vous-mêmes après avoir reçu une formation adéquate. Votre médecin déterminera la dose (en Unités Internationale ou « UI ») que vous devrez recevoir. Cette dose dépendra de vos besoins spécifiques en matière de substitution du facteur IX et pourra être différente selon que le médicament est utilisé pour la prévention ou pour le traitement des saignements. Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que vos saignements ne sont pas contrôlés par la dose que vous recevez.

La fréquence à laquelle vous aurez besoin d'une injection dépendra de l'efficacité du médicament chez vous. Votre médecin prescrira des analyses de laboratoire adaptées pour vérifier que le taux de facteur IX dans votre sang est satisfaisant.

Traitement des saignements
La dose d'ALPROLIX est calculée en fonction de votre poids et du taux de facteur IX à atteindre. Le taux de facteur IX à atteindre dépendra de la sévérité et de la localisation des saignements.

Prévention des saignements
Si vous utilisez ALPROLIX pour la prévention des saignements, votre médecin calculera la dose dont vous avez besoin.

La dose habituelle d'ALPROLIX est de 50 UI par kg de poids corporel une fois par semaine ou 100 UI par kg de poids corporel, une fois tous les 10 jours. La dose ou la fréquence d'administration pourront être

ajustées par votre médecin. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Utilisation chez les enfants et les adolescents
ALPROLIX peut être utilisé chez les enfants et les adolescents de tous âges. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, des doses plus élevées ou des intervalles plus courts entre les injections peuvent être nécessaires et la dose habituelle est de 50 à 60 UI par kg de poids corporel, une fois tous les 7 jours.

Si vous avez utilisé plus d'ALPROLIX que vous n'auriez dû
Prévenez votre médecin dès que possible. Vous devez toujours utiliser ALPROLIX en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous oubliez d'utiliser ALPROLIX
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser ALPROLIX
N'arrêtez pas d'utiliser ALPROLIX sans consulter votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser ALPROLIX, vous risquez de ne plus être protégé(e) contre les saignements ou vos saignements actuels risquent de continuer.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si une réaction allergique sévère et soudaine (réaction anaphylactique) survient, l'injection doit être interrompue immédiatement. Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un des symptômes de réaction allergique suivants : gonflement du visage, éruption cutanée, démangeaisons généralisées, urticaire, oppression dans la poitrine, difficultés à respirer, sensation de brûlure ou d'échauffement au site d'injection, frissons, bouffées de chaleur, maux de tête, sensation de malaise général, nausées, agitation, battements de cœur rapides et tension artérielle basse.

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un médicament contenant le facteur IX, des inhibiteurs (voir rubrique 2) sont susceptibles de se former. Cela survient fréquemment (jusqu'à 1 patient sur 10). Dans ce cas, le médicament pourrait ne plus agir correctement et votre enfant pourrait présenter des saignements persistants. Si cela se produit, vous devez contacter votre médecin immédiatement.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec ce médicament.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : maux de tête, engourdissement ou picotements dans la bouche, douleur au flanc avec présence de sang dans les urines (uropathie obstructive) et rougeur au site d'injection.
Enfants n'ayant jamais été traités par un médicament contenant le facteur IX : inhibiteurs du facteur IX, hypersensibilité.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : étourdissements, altération du goût, mauvaise haleine, sensation de fatigue, douleur au site d'injection, accélération des battements du cœur, présence de sang dans les urines (hématurie), douleur au flanc (colique rénale), tension artérielle basse et diminution de l'appétit.

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : réaction allergique sévère et soudaine et réaction allergique menaçant le pronostic vital (choc anaphylactique).

Déclaration des effets indésirables
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ALPROLIX ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. N'utilisez pas ce médicament s'il a été conservé à température ambiante pendant plus de 6 mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Il est également possible de conserver ALPROLIX à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique ne dépassant pas 6 mois. Veuillez noter sur l'emballage la date à laquelle ALPROLIX a été sorti du réfrigérateur et entreposé à température ambiante. Après avoir été conservé à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur.

Une fois que vous avez reconstitué ALPROLIX, le médicament doit être utilisé immédiatement. Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution reconstituée, vous devez l'utiliser dans un délai de 6 heures si elle est conservée à température ambiante. Ne placez pas la solution au réfrigérateur après sa reconstitution. Conservez la solution à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement opalescente (comme une perle) et incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules visibles.

Ce produit est à usage unique.

Éliminez toute solution inutilisée de façon appropriée. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ALPROLIX
Poudre :
- La substance active est l'eftrénonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant humain fusionné au fragment Fc). Chaque flacon d'ALPROLIX contient nominalement 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI d'eftrénonacog alfa.
- Les autres composants sont : saccharose, histidine, mannitol, polysorbate 20, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique. Si vous suivez un régime contrôlé en sodium, reportez-vous à la rubrique 2.

Solvant :
5 mL de chlorure de sodium et d'eau pour préparations injectables

Comment se présente ALPROLIX et contenu de l'emballage extérieur
ALPROLIX est fourni sous forme de poudre et solvant pour solution injectable. La poudre se présente comme une poudre ou un agglomérat de couleur blanche à blanc cassé. Le solvant fourni pour la reconstitution de la solution est une solution limpide et incolore. Après reconstitution, la solution est limpide ou légèrement opalescente et incolore.

Chaque boîte d'ALPROLIX contient 1 flacon de poudre, 5 mL de solvant dans une seringue préremplie, 1 piston de seringue, 1 adaptateur pour flacon, 1 kit de perfusion, 2 tampons imprégnés d'alcool, 2 pansements et 1 compresse de gaze.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède
Téléphone : +46 8 697 20 00

Fabricant
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
SE-113 64 Stockholm
Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est: 04/2025

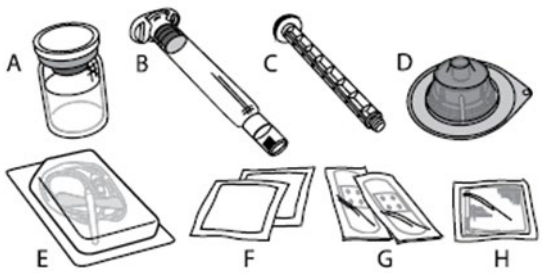
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Veuillez-vous reporter au dos de la notice pour consulter la rubrique 7, Instructions pour la reconstitution et l'administration.

7. Instructions pour la reconstitution et l'administration

Les instructions ci-dessous décrivent la reconstitution et l'administration d'ALPROLIX.

ALPROLIX doit être administré par injection intraveineuse (IV) après dissolution de la poudre pour solution injectable à l'aide du solvant fourni dans la seringue préremplie. La boîte d'ALPROLIX contient :



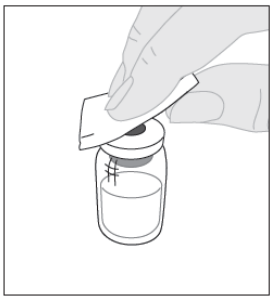
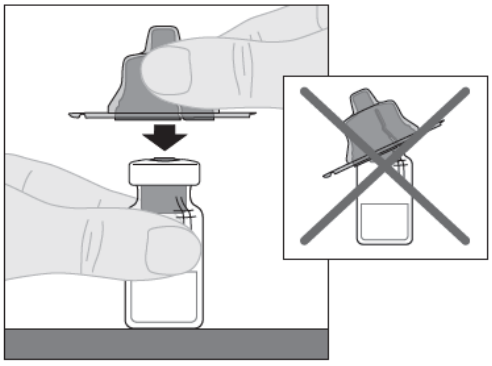
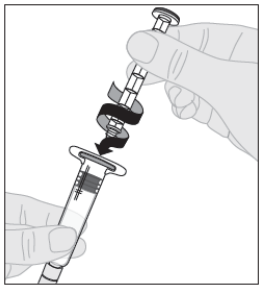
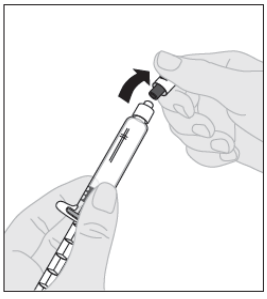
A) 1 flacon de poudre
B) 5 mL de solvant dans une seringue préremplie
C) 1 piston de seringue
D) 1 adaptateur pour flacon
E) 1 kit de perfusion
F) 2 tampons imprégnés d'alcool
G) 2 pansements
H) 1 compresse de gaze

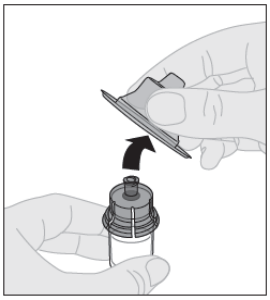
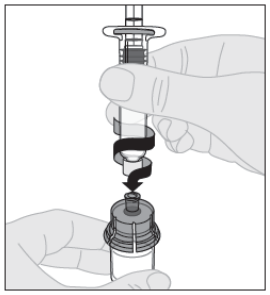
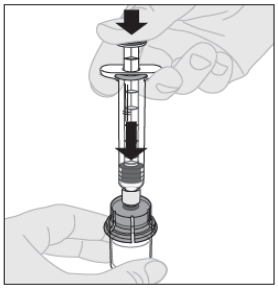
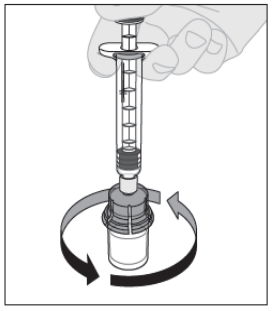
ALPROLIX ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions injectables ou pour perfusion.

Lavez-vous les mains avant d'ouvrir l'emballage.

Reconstitution :

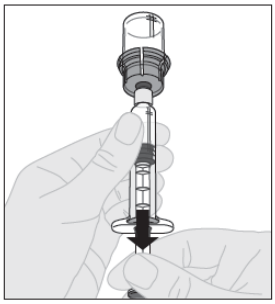
1.	Vérifiez le nom et le dosage indiqués sur l'emballage afin de vous assurer qu'il contient le bon médicament. Vérifiez la date de péremption sur la boîte d'ALPROLIX. N'utilisez pas le médicament s'il est périmé.
2.	Si ALPROLIX a été conservé au réfrigérateur, sortez le flacon d'ALPROLIX (A) et la seringue contenant le solvant (B) et laissez les atteindre la température ambiante avant utilisation. N'utilisez pas de source de chaleur externe.
3.	Placez le flacon sur une surface plane et propre. Retirez l'opercule du flacon.

4.	Nettoyez le haut du flacon à l'aide de l'un des tampons imprégnés d'alcool (F) fournis dans l'emballage, puis laissez sécher à l'air libre. Une fois le haut du flacon nettoyé, ne le touchez pas et ne le mettez pas en contact avec quoi que ce soit d'autre.	
5.	Ouvrir l'emballage de l'adaptateur pour flacon (D) en retirant l'opercule de protection. Ne sortez pas l'adaptateur de son emballage. Ne touchez pas l'adaptateur ni l'intérieur de son emballage.	
6.	Placez le flacon sur une surface plane. Saisissez l'adaptateur pour flacon à travers son emballage et placez-le directement sur le haut du flacon. Appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur le haut du flacon, le perforateur de l'adaptateur pénétrant au travers du bouchon du flacon.	
7.	Placer le piston (C) sur la seringue de solvant en insérant l'extrémité du piston dans l'orifice de la seringue. Faites tourner fermement le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit solidement calé dans la seringue.	
8.	Retirez le bouchon en plastique blanc de la seringue de solvant en le courbant jusqu'à ce qu'il se détache. Mettez le bouchon de côté en le posant tête en bas sur une surface plane. Ne touchez pas l'intérieur du bouchon ni l'extrémité de la seringue.	

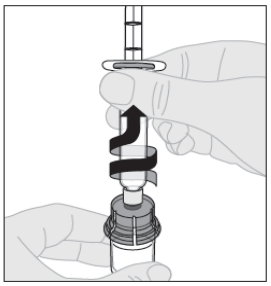
9.	Retirer l'emballage de l'adaptateur et jetez-le.	
10.	Fixez la seringue de solvant sur l'adaptateur en insérant l'extrémité de la seringue dans l'orifice de l'adaptateur. Vissez fermement la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.	
11.	Appuyez lentement sur le piston afin d'injecter la totalité du solvant dans le flacon d'ALPROLIX.	
12.	En laissant la seringue fixée sur l'adaptateur et le piston enfoncé, remuez délicatement le flacon en le faisant tourner jusqu'à dissolution de la poudre. Ne le secouez pas.	
13.	La solution finale doit être inspectée visuellement avant injection. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente (comme une perle) et incolore. N'utilisez pas la solution si elle est trouble ou contient des particules visibles.	

14. En veillant à ce que le piston de la seringue reste entièrement enfoncé, retournez le flacon. Tirez lentement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue au travers de l'adaptateur pour flacon.

    Remarque : si vous utilisez plus d'un flacon d'ALPROLIX par injection, chaque flacon doit être reconstitué séparément en suivant les instructions précédentes (étapes 1 à 13). La seringue de solvant doit être retirée en laissant l'adaptateur en place. Une seule grande seringue Luer-lock peut être utilisée pour aspirer le contenu reconstitué de chacun des flacons.



15. Retirez la seringue de l'adaptateur en dévissant délicatement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



16. Jetez le flacon et l'adaptateur.

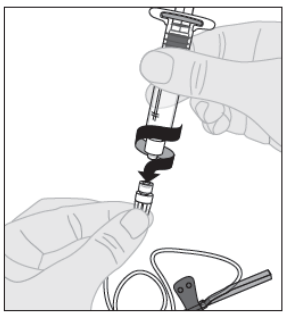
Remarque : si la solution n'est pas utilisée immédiatement, le bouchon de la seringue doit être remis en place avec précaution sur l'extrémité de la seringue. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue ni l'intérieur du bouchon.

Après reconstitution, ALPROLIX peut être conservé à température ambiante pendant un maximum de 6 heures avant administration. Passé ce délai, la solution d'ALPROLIX reconstituée doit être éliminée. Conservez la solution à l'abri de la lumière.

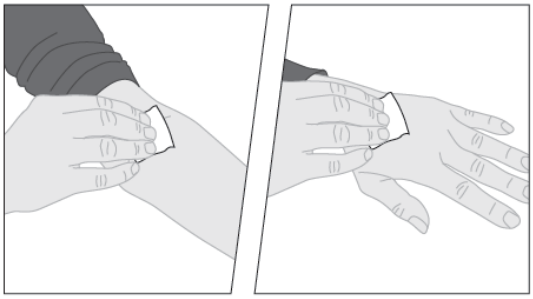
Administration (injection intraveineuse) :

ALPROLIX doit être administré à l'aide du kit de perfusion (E) fourni dans cet emballage.

1. Ouvrez l'emballage du kit de perfusion et retirez le capuchon situé à l'extrémité de la tubulure. Raccordez la seringue contenant la solution d'ALPROLIX reconstituée à l'extrémité de la tubulure du kit de perfusion en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre.



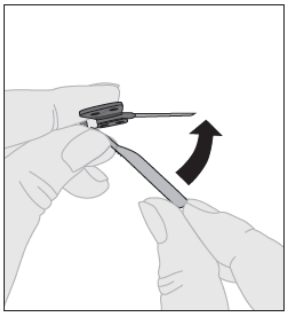
2. Si nécessaire, posez un garrot et préparez le site d'injection en nettoyant soigneusement la peau à l'aide du deuxième tampon imprégné d'alcool fourni dans l'emballage.



3. Éliminez les éventuelles bulles d'air présentes dans la tubulure du kit de perfusion en appuyant lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide atteigne l'aiguille du kit de perfusion. Ne faites pas sortir la solution de l'aiguille. Retirez le capuchon protecteur en plastique transparent de l'aiguille.

4. Introduisez l'aiguille du kit de perfusion dans une veine, comme indiqué par votre médecin ou votre infirmier/ère, et retirez le garrot. Si vous préférez, vous pouvez utiliser l'un des pansements (G) fournis dans l'emballage pour maintenir les ailettes en plastique de l'aiguille en place au niveau du site d'injection. Le produit reconstitué doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. Votre médecin pourra vous recommander un débit d'injection différent pour améliorer votre confort.

5. Une fois l'injection terminée et l'aiguille retirée, pliez le protège-aiguille et refermez-le complètement sur l'aiguille.



6. Veillez à éliminer de manière sécurisée l'aiguille usagée, toute solution inutilisée, la seringue et le flacon vide, dans une boîte de récupération des déchets appropriée car ces composants pourraient être dangereux pour les autres s'ils ne sont pas éliminés convenablement. Ne réutilisez pas le matériel.