

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

ALPROLIX®

Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc

Poudre lyophilisée pour solution

250, 500, 1000, 2000, 3000 et 4000 UI par fiole

Facteur IX de coagulation antihémorragique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, Place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V0A3

Date d'approbation initiale :
20 mars 2014

Date de révision :
5 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246919

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	09/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	09/2021

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14
9.5 Interactions médicament-aliment	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	14

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1 Mode d'action	14
10.2 Pharmacodynamie	15
10.3 Pharmacocinétique	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	19
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	19
14 ESSAIS CLINIQUES	19
14.1 Essais cliniques par indication	19
15 MICROBIOLOGIE	32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Alprolix (facteur IX de coagulation [recombinant], protéine de fusion Fc) est un facteur antihémophilique (recombinant) à action prolongée indiqué chez les adultes et chez les enfants atteints de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, aussi appelé maladie de Christmas) pour :

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

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Alprolix dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants](#))

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé.

2 CONTRE-INDICATIONS

Alprolix est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves, notamment une anaphylaxie, lors de l'exposition au produit ou à l'un de ses composants. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour administration intraveineuse après la reconstitution

- Le traitement par Alprolix doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie B.
- Le taux d'activité du facteur IX recombinant (rFIX) est exprimé en unités internationales (UI) sur l'étiquette de la fiole d'Alprolix.
- La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur IX, du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie, du profil pharmacocinétique, ainsi que de l'état clinique du patient.
- Il est particulièrement important de gérer de près l'administration d'un facteur de remplacement lors d'une opération importante ou d'un épisode hémorragique mettant la vie en danger.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Bien que l'on puisse utiliser les lignes directrices ci-après pour calculer la dose à administrer, il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire de routine, en recourant notamment à des méthodes de dosage de l'activité du facteur IX (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le type de réactif utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée (TCA ou test APTT) ou la norme utilisée comme référence dans le laboratoire clinique peuvent avoir un effet sur les résultats du dosage de l'activité du facteur IX (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

Méthode de calcul de la dose initiale :

On s'attend à ce que 1 UI d'Alprolix par kg de poids corporel fasse augmenter l'activité circulante du facteur IX d'environ 1 % (UI/dL) chez les patients de 12 ans et plus.

Chez les patients de 12 ans et plus, aucune modification de la dose en fonction de la récupération n'est généralement nécessaire. Chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans, la récupération pourrait être moins élevée et il faudra ajuster la dose en conséquence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.3 Enfants](#)).

Étant donné que la pharmacocinétique (p. ex., demi-vie, récupération in vivo) et la réponse clinique à Alprolix peuvent varier d'un patient à l'autre, on peut utiliser les formules suivantes pour calculer la dose nécessaire ou l'augmentation maximale prévue du taux d'activité du facteur IX in vivo exprimée en UI/dL (ou % de la normale) :

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation de facteur IX désirée (UI/dL ou \% de la normale)} \times \text{Inverse de la récupération (UI/kg par UI/dL)}$$

OU

$$\text{(UI/dL ou \% de la normale)} = \frac{\text{[Dose totale (UI)]}}{\text{poids corporel (kg)}} \times \text{Récupération (UI/dL par UI/kg)}$$

Posologie pour la prophylaxie de routine :

La posologie initiale recommandée est de :

50 UI/kg une fois par semaine

OU

100 UI/kg tous les 10 à 14 jours.

On peut ajuster l'un ou l'autre de ces schémas posologiques selon la réponse du patient (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Il se peut que des doses plus fréquentes ou plus élevées soient nécessaires chez les patients de moins de 12 ans.

Posologie pour le traitement et la prévention des saignements :

Le tableau suivant peut servir de guide posologique pour les épisodes hémorragiques :

Tableau 1 : Guide posologique pour les épisodes hémorragiques

Gravité de l'hémorragie	Taux d'activité du facteur IX nécessaire (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg) /Fréquence des doses (heures)
Hémorragie mineure ou modérée Exemples : Saignement dans une articulation, à la surface d'un muscle ou sans atteinte neurovasculaire (à l'exception de l'iliopsoas), à la surface des tissus mous, au niveau des muqueuses	30 – 60	30 à 60 UI/kg Répéter toutes les 48 heures si les signes d'hémorragie persistent
Hémorragie majeure Exemples : Saignement de l'iliopsoas et hémorragie profonde d'un muscle avec atteinte neurovasculaire, ou pertes sanguines importantes; épanchement de sang dans la cavité rétro-péritonéale ou dans le SNC	80 – 100	80 à 100 UI/kg Il faut envisager une autre dose de 80 UI/kg au bout de 6 à 10 heures, puis toutes les 24 heures pendant les 3 premiers jours. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Alprolix, on peut réduire la dose et prolonger l'intervalle entre les doses au bout de 3 jours, pour l'administrer toutes les 48 heures.

D'après : Roberts et Eberst, FMH 2008 et FMH 2012

Les doses subséquentes et la durée du traitement dépendront de la réponse clinique du patient, du profil pharmacocinétique, du degré de déficit en facteur IX et du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Il se peut que des doses plus fréquentes ou plus élevées soient nécessaires chez les patients de moins de 12 ans.

Guide posologique pour la prophylaxie périopératoire

Le tableau suivant peut servir de guide posologique pour la prophylaxie périopératoire.

Tableau 2 : Guide posologique pour la prophylaxie périopératoire

Type de chirurgie	Taux d'activité du facteur IX nécessaire au départ (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg)/Fréquence des doses (heures)
Mineure Interventions mineures, y compris extractions dentaires non compliquées	50 – 80	50 à 80 UI/kg Une seule perfusion pourrait suffire. Répéter toutes les 24 à 48 heures au besoin.

Type de chirurgie	Taux d'activité du facteur IX nécessaire au départ (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg)/Fréquence des doses (heures)
Hémorragie majeure	<p>60 à 100 (taux initial) Jours 1 à 3 : maintenir le taux dans la plage de 40 à 60 % Jours 4 à 6 : maintenir le taux dans la plage de 30 à 50 % Jours 7 à 14 : maintenir le taux dans la plage de 20 à 40 %</p>	<p>100 UI/kg (dose initiale) Il faut envisager une autre dose de 80 UI/kg au bout de 6 à 10 heures, puis toutes les 24 heures pendant les 3 premiers jours.</p> <p>Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Alprolix, on peut réduire la dose et prolonger l'intervalle entre les doses au bout de 3 jours, dans le contexte postopératoire, pour l'administrer toutes les 48 heures.</p>

D'après : Roberts et Eberst, FMH 2008 et FMH 2012

4.4 Administration

Alprolix est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 0,325 %.

Des directives détaillées sur la préparation et l'administration figurent dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#).

Il faut toujours se laver les mains avec de l'eau et du savon avant de préparer le produit pour l'administration. Il faut vérifier la date de péremption sur l'emballage. Il est important d'utiliser une technique aseptique (propre et sans microbes) et une surface de travail plane pour la reconstitution du produit.

L'administration d'Alprolix doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue de diluant préremplie qui accompagnent le produit.

Reconstituer la poudre lyophilisée pour injection Alprolix avec le diluant (solution de chlorure de sodium à 0,325 %) contenu dans la seringue préremplie fournie. Agiter doucement la fiole en un mouvement de rotation jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.

Après la reconstitution, aspirer la solution dans la seringue. La solution doit être incolore et limpide ou légèrement opalescente.

Alprolix doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance du patient.

Jeter toute solution inutilisée, les fioles vides et les aiguilles et seringues usagées dans un contenant approprié et mettre au rebut conformément aux directives des autorités locales.

5 SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdose n'a été signalé.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection par voie intraveineuse	Poudre lyophilisée à teneur nominale de 250, 500, 1000, 2000, 3000 et 4000 UI par fiole. Le produit reconstitué contient : 50, 100, 200, 400, 600 et 800 UI/mL, respectivement.	Pour la liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .

Alprolix (facteur IX de coagulation [recombinant], protéine de fusion Fc) est une préparation lyophilisée apyrogène stérile sous forme de poudre ou d'amas solide de couleur blanche ou blanc cassé pour administration intraveineuse, sans agent de conservation, et se présente dans une fiole à usage unique.

Le contenu nominal de chaque fiole à usage unique est de 250, 500, 1000, 2000, 3000 ou 4000 unités internationales (UI) d'Alprolix. Le taux d'activité réel du facteur IX est exprimé en unités internationales sur l'étiquette de la fiole d'Alprolix et sur la boîte.

Le diluant (chlorure de sodium en solution à 0,325 % stérile) liquide est fourni dans une seringue préremplie.

Une fois reconstitué avec le diluant fourni, le produit contient du chlorure de sodium, de la L- histidine, du mannitol, du polysorbate 20 et du saccharose.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La réponse clinique au produit Alprolix (facteur IX de coagulation [recombinant], protéine de fusion Fc) peut varier. Si la dose recommandée ne suffit pas à réprimer l'hémorragie, il faut déterminer la concentration plasmatique de facteur IX puis administrer une dose d'Alprolix permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si le taux plasmatique de facteur IX n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'Alprolix, il faut soupçonner la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) et effectuer les analyses de laboratoire appropriées (voir Surveillance et essais de laboratoire).

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été effectuée avec des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène d'Alprolix. Alprolix n'a pas fait l'objet d'études de mutagenicité ni de tests d'aberrations chromosomiques.

Hématologique

Des troubles thrombotiques ont été signalés lors de l'utilisation d'autres produits à base de facteur IX, notamment chez des patients auxquels on administrait une perfusion continue par un cathéter veineux central. L'innocuité et l'efficacité de la perfusion continue d'Alprolix n'ont pas été établies. Alprolix doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)).

Complications thromboemboliques :

L'utilisation de produits contenant le facteur IX a été associée à la survenue de complications thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse ou thrombose artérielle, par exemple). En raison du risque possible de complications thromboemboliques, il faut surveiller les patients sous Alprolix pour repérer tout signe précurseur de troubles thrombotiques vasculaires.

Hépatique/biliaire/pancréatique

On n'a pas effectué d'études portant de façon particulière sur l'administration d'Alprolix chez des patients présentant une atteinte hépatique.

Immunitaire

Anticorps neutralisants (inhibiteurs) :

La présence d'inhibiteurs a été signalée chez des patients recevant Alprolix pour traiter l'hémophilie B, y compris chez des patients non traités précédemment. Les patients traités par Alprolix doivent faire l'objet d'une surveillance fondée sur l'observation clinique et les analyses de laboratoire appropriées afin de déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur IX. Si le taux plasmatique de facteur IX n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'Alprolix, il faut soupçonner la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) et effectuer les analyses de laboratoire appropriées (voir Surveillance et essais de laboratoire).

Les porteurs d'inhibiteurs du facteur IX pourraient courir un risque accru d'anaphylaxie lors de l'administration ultérieure de facteur IX. Les patients qui manifestent des réactions allergiques doivent faire l'objet d'analyses permettant de détecter la présence d'inhibiteurs. Il faut surveiller les patients de près pour repérer les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité aiguës, en particulier au cours des premières phases d'exposition au produit.

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités par Alprolix. Les patients qui manifestent des réactions allergiques doivent faire l'objet d'analyses permettant de détecter la présence d'inhibiteurs, car ceux-ci ont été associés à des réactions allergiques lors de l'utilisation de produits à base de facteur IX, y compris Alprolix. Les porteurs d'inhibiteurs du facteur IX courent également un risque accru d'anaphylaxie lors de l'administration ultérieure de facteur IX. Il faut conseiller aux patients d'arrêter d'utiliser Alprolix si des symptômes d'hypersensibilité surviennent et de communiquer avec un médecin ou d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence.

Surveillance et tests de laboratoire

Si l'état clinique du patient en indique le besoin, il faut recourir au dosage chromométrique en un temps pour confirmer que des taux adéquats d'activité plasmatique du facteur IX ont été atteints et maintenus. Le type d'activateur utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée (TCA ou test APTT) peut avoir un effet sur les résultats du dosage du facteur IX. L'utilisation d'un réactif à base de kaolin pour le dosage chromométrique en un temps est susceptible de produire une sous-estimation du taux d'activité.

Il faut suivre le patient de près pour repérer la formation d'anticorps contre le facteur IX. Advenant que l'utilisation d'Alprolix ne réprime pas les hémorragies et que l'activité plasmatique du facteur IX n'atteigne pas le taux prévu, il faut réaliser un dosage pour déterminer si des inhibiteurs de facteur IX sont présents (titrer le taux d'inhibiteurs en unités Bethesda).

Rénal

L'utilisation d'Alprolix n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte rénale.

Un syndrome néphrotique a été signalé à la suite de l'induction d'une immunotolérance chez des patients atteints de l'hémophilie B et porteurs d'inhibiteurs de facteur IX ayant des antécédents de réaction allergique au facteur IX. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'Alprolix pour induire une immunotolérance n'ont pas été établies.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'utilisation d'Alprolix n'a pas été évaluée dans le cadre d'études portant sur la fertilité d'animaux. On ignore si Alprolix peut avoir un effet sur la fertilité ou sur le développement des spermatozoïdes chez les sujets humains atteints de l'hémophilie B.

- **Fonction sexuelle**

Les études toxicologiques menées avec des rats et des singes n'ont révélé aucun effet sur les organes reproducteurs des sujets mâles et femelles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Alprolix ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles. On n'a pas effectué d'études concernant les effets d'Alprolix sur la reproduction chez les animaux. Dans une étude sur le passage transplacentaire du médicament, il a été montré qu'Alprolix traverse la barrière placentaire en petite quantité chez la souris. On ne possède pas de données sur l'utilisation d'un produit à base de facteur IX pendant la grossesse. On ignore si Alprolix peut avoir un effet sur la capacité de reproduction ou nuire au fœtus chez la femme enceinte.

7.1.2 Allaitement

Alprolix ne doit être administré aux femmes qui allaitent que s'il est cliniquement indiqué. Aucune étude des effets d'Alprolix sur la lactation n'a été réalisée. On ignore si Alprolix passe dans le lait humain. Il faut faire preuve de prudence si on administre Alprolix à des femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique d'Alprolix ont été évalués chez des patients traités précédemment âgés de 12 à moins de 18 ans lors de l'étude 1 et chez des patients traités précédemment âgés de moins de 12 ans dans le cadre de l'étude 2. Lors de l'étude 1, neuf patients ont reçu Alprolix comme prophylaxie de routine et deux l'ont reçu de façon ponctuelle pour traiter une hémorragie. L'innocuité d'Alprolix, notamment en ce qui concerne la formation d'inhibiteurs, a été évaluée chez des patients non traités précédemment âgés de moins de 18 ans (âge médian : 0,6 an; plage de 0,08 à 2 ans) qui ont participé à l'étude 4 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les sujets de 12 à moins de 18 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Comparativement aux adolescents et aux adultes, les enfants de moins de 12 ans présenteraient une récupération moins élevée et une clairance plus marquée du facteur IX normalisée en fonction du poids corporel. Il faut tenir compte de ces différences lors de l'administration du produit. Les patients de moins de 12 ans pourraient avoir besoin de doses plus fréquentes ou plus élevées (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques d'Alprolix ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Patients traités précédemment

L'utilisation d'Alprolix a été évaluée dans le cadre de deux études ouvertes (étude 1 et étude 2) menées chez des patients traités précédemment et atteints d'une hémophilie B grave (activité du FIX endogène \leq 2 %). Les patients qui avaient participé à l'étude 1 et à l'étude 2 ont continué de recevoir le médicament au cours d'une étude de prolongation à long terme (étude 3). Au total, 153 sujets ont été traités et se répartissaient comme suit : 30 (19,6 %) enfants de moins de 12 ans, 11 (7,2 %) adolescents (de 12 à moins de 18 ans) et 112 (73,2 %) adultes (18 ans et plus). En tout, 126 sujets (82,4 %) ont été traités pendant au moins 52 semaines, 107 (69,9 %) l'ont été pendant au moins 104 semaines et 67 (43,8 %) ont reçu le traitement pendant au moins 208 semaines. Le nombre total de jours d'exposition a été de 26 106, la médiane étant de 165 (plage de 1 à 528) jours d'exposition par sujet. Les événements indésirables ont fait l'objet d'un suivi pour un total de 561 années-sujets.

Des effets indésirables ont été signalés chez 14 des 153 (9,2 %) sujets recevant Alprolix. On a qualifié d'effets indésirables les événements indésirables qui, selon l'évaluation du chercheur, étaient liés ou possiblement liés au traitement par Alprolix. Les effets indésirables du médicament observés chez les patients traités précédemment sont résumés au [Tableau 4](#).

Les effets indésirables les plus fréquents (ayant une incidence ≥ 1 %) chez les patients traités précédemment ont été les céphalées, la paresthésie orale et l'uropathie obstructive.

Aucun patient n'a été retiré des études en raison d'un effet indésirable. Lors des études, aucun cas de formation d'inhibiteurs n'a été repéré et aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé.

Tableau 4 : Effets indésirables associés à l'utilisation d'Alprolix et signalés chez les patients traités précédemment présentant au moins un événement indésirable

Classification MedDRA par système organique	Terme MedDRA privilégié	n = 153* Nombre de sujets (%) n (%)
Affections du système nerveux	Céphalées	2 (1,3)
	Étourdissements	1 (0,7)
	Dysgueusie	1 (0,7)
Affections gastro-intestinales	Paresthésie orale	2 (1,3)
	Mauvaise haleine	1 (0,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	1 (0,7)
	Douleur au point de perfusion	1 (0,7)
Affections cardiaques	Palpitations	1 (0,7)
Affections du rein et des voies urinaires	Uropathie obstructive	2 (1,3)
	Hématurie	1 (0,7)
	Colique rénale	1 (0,7)
Affections vasculaires	Hypotension	1 (0,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	1 (0,7)

* Le programme clinique Alprolix comprenait 153 patients traités précédemment par Alprolix dans le cadre de deux études cliniques et de leur étude de prolongation (étude 3).

Patients non traités précédemment

L'innocuité d'Alprolix a aussi été évaluée dans le cadre d'une étude maintenant terminée (étude 4) menée chez 33 patients non traités précédemment et atteints d'une hémophilie B (activité du FIX endogène ≤ 2 %). L'âge médian des patients au moment de l'admission à l'étude était de 0,6 an (plage de 0,08 à 2 ans). Dans l'ensemble, les sujets ont été traités pendant un nombre médian de 83,01 semaines (plage de 6,7 à 226,7 semaines). La durée médiane du traitement a été de 22,86 semaines (plage de 0,3 à 164,2 semaines) dans le cas du traitement épisodique, et de 77,5 semaines (plage de 10,1 à 134,0 semaines) dans le cas du traitement prophylactique. La durée totale de l'exposition a été de 2233 jours.

L'exposition a duré au moins 10 jours chez 28 sujets (84,8 %), au moins 20 jours chez 26 sujets (78,8 %) et au moins 50 jours chez 21 sujets (63,6 %). La durée médiane de l'exposition s'établissait à 76 jours (plage de 1 à 137 jours) par sujet.

Les événements indésirables ont fait l'objet d'un suivi pour un total de 57,51 années-sujets. Des effets indésirables ont été signalés chez 2 (6,1 %) patients traités par Alprolix. Un faible titre d'inhibiteur de facteur IX considéré comme un effet indésirable grave a été décelé chez 1 patient non traité précédemment (3,0 %). Les effets indésirables du médicament observés chez des patients non traités précédemment sont résumés au [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Effets indésirables associés à l'utilisation d'Alprolix chez des patients non traités précédemment

Classification MedDRA par système organique	Terme MedDRA privilégié	N = 33* Nombre de sujets (%) n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur IX*	1 (3,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection	1 (3,0)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*	1 (3,0)

* Le cas d'inhibition du facteur IX et le cas d'hypersensibilité sont survenus chez le même patient pendant le traitement par Alprolix.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation du produit, les effets indésirables suivants ont été signalés :

Formation d'inhibiteurs contre le facteur IX

Hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction n'a été signalée entre Alprolix et d'autres médicaments. Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses possibles n'a été effectuée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont aucun effet connu sur l'exposition au produit. Par conséquent, Alprolix peut se prendre avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Alprolix (facteur IX de coagulation [recombinant], protéine de fusion Fc) est une protéine de fusion entièrement recombinante à action prolongée où le facteur IX de coagulation humain est lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) pour donner un produit issu de la technologie de l'ADN recombinant.

Le facteur IX (FIX) est une sérine protéase qui dépend de la vitamine K et dont la masse moléculaire est d'environ 55 kDa. Ce facteur de coagulation joue un rôle central dans la cascade de coagulation, une composante essentielle de l'hémostase. Normalement, le FIX est converti en FIX activé (FIXa) par le complexe TF-FVIIa (facteur tissulaire-facteur VII activé) ou par le facteur XI activé. Le FIXa forme un complexe avec le facteur VIII activé (FVIIIa) sur les surfaces phospholipidiques pour convertir le facteur X en facteur X activé, ce qui aboutit à la conversion de la prothrombine en thrombine et à la formation du caillot de fibrine.

Les patients atteints de l'hémophilie B présentent un déficit en FIX fonctionnel qui donne lieu à des saignements prolongés à la suite d'un traumatisme et à des hémorragies récurrentes et spontanées dans les tissus mous et les articulations. La portion FIX d'Alprolix possède des caractéristiques structurales et fonctionnelles semblables à celles du facteur IX endogène et favorise l'hémostase en corrigeant le déficit en FIX fonctionnel.

L'autre portion d'Alprolix est la région Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) qui se lie au récepteur néonatal Fc (RnFc). Ce récepteur est exprimé la vie durant par les cellules endothéliales et les monocytes circulants, et fait partie d'une voie naturelle à laquelle est attribuable la longue demi-vie dans le sang des protéines contenant la Fc telles que les immunoglobulines. Lesdites cellules internalisent les protéines sériques, mais les protéines qui ne se lient pas à ce récepteur de recyclage sont acheminées au lysosome et y sont dégradées. Par contre, l'IgG se lie au RnFc dans des vésicules endosomales acides puis est remise en circulation, ayant ainsi prolongé sa demi-vie sérique. Alprolix se lie au RnFc, utilisant cette même voie naturelle pour retarder la dégradation lysosomale et obtenir une demi-vie plasmatique plus longue que celle du FIX endogène.

Alprolix est utilisé comme traitement substitutif pour accroître les taux plasmatiques d'activité du facteur IX, permettant ainsi de corriger temporairement le manque de ce facteur de coagulation et la prédisposition aux saignements.

10.2 Pharmacodynamie

L'hémophilie B est une affection hémorragique caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation (FIX) fonctionnel, qui se manifeste par un temps de coagulation prolongé lors de la mesure du temps de céphaline activée (TCA ou APTT), un test *in vitro* classique permettant de déterminer l'activité biologique du FIX. L'utilisation thérapeutique d'Alprolix écourte le TCA pendant la période d'administration efficace.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'Alprolix a été comparée à celle de BeneFIX® (facteur IX de coagulation [recombinant]) à la suite d'une perfusion intraveineuse de 10 minutes chez 22 sujets évaluables (âgés de 19 ans et plus) de l'étude 1. L'administration de 50 UI/kg de BeneFIX avait été précédée d'une période sans traitement de 5 jours. Des analyses pharmacocinétiques ont été effectuées avant l'administration de la dose, puis à 8 moments précis au cours des 96 heures suivant la dose. À la suite d'une période sans traitement de 120 heures (5 jours), les sujets ont reçu une seule dose de 50 UI/kg d'Alprolix. Des échantillons aux fins d'analyses pharmacocinétiques ont été prélevés avant l'administration de la dose, puis à 11 moments précis au cours des 240 heures (10 jours) suivant la dose. Une seconde évaluation de la pharmacocinétique d'Alprolix a été effectuée au bout de 26 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés en se basant sur l'activité plasmatique du FIX au fil du temps. L'analyse de tous les échantillons plasmatiques pour l'étude pharmacocinétique s'est effectuée dans un laboratoire central à l'aide d'un dosage chromométrique en un temps avec un activateur pour établir le TCA à base de silice (Auto APTT, Trinity Biotech), étalonné en fonction des normes plasmatiques pour le facteur IX. Dans le cas d'Alprolix, l'activité maximale (C_{max}) a été observée immédiatement après l'injection, c'est-à-dire 10 minutes après le début de l'administration. La moyenne géométrique de l'augmentation de l'activité circulante du FIX a été de 0,92 UI/dL par UI/kg par rapport au taux pré-injection et la demi-vie a été de 82 heures. Cette demi-vie est influencée par la région Fc d'Alprolix, un effet qui a été démontré médié par la voie de recyclage du RnFc lors des études avec des animaux. Le profil pharmacocinétique d'Alprolix est demeuré stable lors d'administrations répétées, comme en témoignent les paramètres pharmacocinétiques semblables obtenus au bout de 26 semaines.

Le [Tableau 6](#) résume les paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix et de BeneFIX.

Tableau 6: Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix (rFIXFc) et de BeneFIX (rFIX)

Paramètres pharmacocinétiques ¹	Alprolix (IC à 95 %)	BeneFIX (IC à 95 %)	Alprolix par rapport à BeneFIX (IC à 95 %)
	n = 22	n = 22	n = 22
C _{max} (UI/dL)	40,81 (33,60; 49,58)	43,08 (36,69; 50,59)	0,95 (0,81; 1,11)
ASC/dose (UI*h/dL par UI/kg)	31,32 (27,88; 35,18)	15,77 (14,02; 17,74)	1,99 (1,82; 2,17)
t _{1/2α} (h)	5,03 (3,20; 7,89)	2,41 (1,62; 3,59)	2,09 (1,18; 3,68)
t _{1/2β} (h)	82,12 (71,39; 94,46)	33,77 (29,13; 39,15)	2,43 (2,02; 2,92)
CL (mL/h/kg)	3,19 (2,84; 3,59)	6,34 (5,64; 7,13)	0,50 (0,46; 0,55)
TSM (h)	98,60 (88,16; 110,29)	41,19 (35,98; 47,15)	2,39 (2,12; 2,71)
V _{ss} (mL/kg)	314,8 (277,8; 356,8)	261,1 (222,9; 305,9)	1,21 (1,06; 1,38)
Récupération différentielle (UI/dL par UI/kg)	0,92 (0,77; 1,10)	0,95 (0,81; 1,10)	0,97 (0,84; 1,12)
Délai avant l'atteinte de 1 % à la dose de 50 UI/kg (jours)	11,22 (10,20; 12,35)	5,09 (4,58; 5,65)	2,21 (2,04; 2,39)

¹Les paramètres pharmacocinétiques dérivés à l'aide du modèle à deux compartiments sont exprimés sous forme de moyenne géométrique (IC à 95 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; C_{max} = activité maximale; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FIX en fonction du temps; t_{1/2α} = demi-vie de distribution; t_{1/2β} = demi-vie d'élimination; CL = clairance; TSM = temps de séjour moyen; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre

Pharmacocinétique chez les sujets pédiatriques (<18 ans)

L'étude 1 a permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix chez des sujets âgés de 12 ans à moins de 18 ans et l'étude 2 a permis d'établir ces paramètres chez des enfants de moins de 12 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués à la suite d'une perfusion intraveineuse de 10 minutes chez 11 adolescents évaluable ayant reçu une seule dose d'Alprolix. Des échantillons aux fins d'analyse pharmacocinétique ont été recueillis avant l'administration de la dose puis à divers moments subséquents, jusqu'à 336 heures (14 jours) après la dose. Lors de l'étude 2, les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués à la suite d'une perfusion intraveineuse de 10 minutes chez 24 enfants évaluable (<12 ans) ayant reçu une seule dose d'Alprolix. Des analyses pharmacocinétiques ont été effectuées avant l'administration de la dose, puis à 7 moments précis au cours des 168 heures (7 jours) suivant la dose. Les paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix ont été déterminés en se basant sur l'activité plasmatique du FIX au fil du temps. L'analyse de tous les échantillons plasmatiques pour l'étude pharmacocinétique s'est effectuée dans un laboratoire central à l'aide d'un dosage chromométrique en un temps avec un activateur pour établir le TCA à base de silice (Auto APTT, Trinity Biotech), étalonné en fonction des normes plasmatiques pour le facteur IX.

Le **Tableau 7** présente les paramètres pharmacocinétiques calculés à partir des données recueillies auprès de 35 sujets pédiatriques de moins de 18 ans. Comparativement aux adultes, la récupération différentielle semblait moins élevée et la clairance normalisée en fonction du poids corporel semblait plus élevée chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, il se peut qu'on doive modifier la dose chez les enfants de moins de 12 ans (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants**).

Tableau 7: Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix selon l'âge

Paramètres pharmacocinétiques ¹	Étude 2		Étude 1
	< 6 ans (plage : 2 à 4)	6 à < 12 ans (plage : 6 à 10)	12 à < 18 ans (plage : 12 à 17)
	n = 11	n = 13	n = 11
Récupération différentielle (UI/dL par UI/kg)	0,5898 (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 _{1/2} (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
TSM (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 _{ss} (mL/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹Les paramètres pharmacocinétiques dérivés à l'aide d'une analyse non compartimentale sont exprimés sous forme de moyenne géométrique (IC à 95 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; ASC = aire sous la courbe de l'activité du FIX en fonction du temps; t_{1/2} = demi-vie biologique; TSM = temps de séjour moyen; CL = clairance; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées : Les études cliniques d'Alprolix ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé.

Insuffisance hépatique : On n'a pas effectué d'études portant de façon particulière sur l'administration d'Alprolix chez des patients présentant une atteinte hépatique.

Insuffisance rénale : L'utilisation d'Alprolix n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder les fioles non entamées à une température de 2 à 8 °C. Le produit peut se conserver à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant une seule période de six mois. Il est conseillé d'écrire sur la boîte la date où le produit est sorti du réfrigérateur. Il faut utiliser le produit avant la fin de cette période de six mois ou le jeter. Alprolix ne doit pas être utilisé après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

Protéger de la lumière.

Ne pas congeler la seringue préremplie.

Après la reconstitution : Le produit reconstitué peut se conserver à la température ambiante (15 à 30°C) pendant 3 heures. Protégez la solution du soleil. Si le produit n'est pas utilisé dans les 3 heures suivant la reconstitution, il faut le jeter. La solution reconstituée est incolore et soit limpide soit légèrement opalescente.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solutions reconstituées :

Des directives détaillées sur la préparation et l'administration figurent dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#). Les patients doivent suivre la méthode de reconstitution et le mode d'emploi qui leur sont recommandés par leur médecin.

Il faut toujours se laver les mains avant d'effectuer les opérations nécessaires à la reconstitution et à l'administration du produit. Il faut respecter les conditions d'asepsie pendant la reconstitution du produit.

Alprolix (facteur IX de coagulation [recombinant], protéine de fusion Fc) doit être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 0,325 % (diluant).

Produits parentéraux (pour reconstitution avant l'emploi)

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter dans la fiole	Concentration nominale par mL
250 UI	5 mL	50 UI
500 UI	5 mL	100 UI
1000 UI	5 mL	200 UI
2000 UI	5 mL	400 UI
3000 UI	5 mL	600 UI
4000 UI	5 mL	800 UI

Jeter tous les éléments de l'emballage conformément aux exigences des autorités locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc

Nom chimique : facteur IX de coagulation sanguine (humain synthétique) à protéine de fusion avec l'immunoglobuline G1 (fragment humain synthétique de la portion Fc), (421->6'), (424 ->9')-bis(disulfure) avec l'immunoglobuline G1 (fragment humain synthétique de la portion Fc)

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le poids moléculaire théorique basé sur la séquence d'acides aminés du rFIXFc, sans les modifications post-traductionnelles, est d'environ 98 kDa.

Caractéristiques du produit :

Le rFIXFc est une protéine de fusion entièrement recombinante à action prolongée où le facteur IX (FIX) de coagulation humaine est lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). La portion FIX du facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc comporte une séquence primaire d'acides aminés identique à la forme allélique Thr¹⁴⁸ du facteur IX d'origine plasmatique et possède des caractéristiques structurelles et fonctionnelles semblables à celles du facteur IX endogène. La portion Fc du facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc comprend la région charnière et les domaines CH2 et CH3 de l'IgG1. Le facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc contient 867 acides aminés et son poids moléculaire est d'environ 98 kilodaltons.

Le facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc est produit en appliquant la technologie de l'ADN recombinant à une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK), une lignée ayant fait l'objet d'une caractérisation complète. Il en résulte l'expression du facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc dans un milieu de culture cellulaire particulier ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine. Le facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc est purifié en recourant à une série d'analyses chromatographiques n'exigeant pas l'emploi d'un anticorps monoclonal. Le processus comprend plusieurs étapes de clairance virale, notamment une étape de nanofiltration qui utilise un filtre à pores de 15 nm pour retenir les virus. Aucun adjuvant humain ou animal n'est utilisé dans les processus de culture cellulaire, de purification et de formulation.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon l'indication

Patients traités précédemment

L'innocuité, la tolérabilité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'Alprolix ont été évaluées dans le cadre de deux études prospectives ouvertes et multicentriques menées chez des patients traités précédemment : une étude de phase 3 (étude 1) et une étude de phase 3 chez les enfants (étude 2). Les patients qui avaient participé à l'étude 1 et à l'étude 2 pouvaient par la suite s'inscrire à une étude de prolongation à long terme (étude 3). L'innocuité et l'efficacité d'Alprolix ont aussi été évaluées chez des patients non traités précédemment et atteints d'une hémophilie B (étude 4).

L'étude 1 visait à déterminer l'efficacité d'Alprolix dans le traitement des épisodes hémorragiques, dans la prévention des épisodes hémorragiques selon deux schémas posologiques prophylactiques (schéma hebdomadaire fixe et schéma à intervalle individualisé), ainsi que son efficacité dans le maintien de l'hémostase pour la prise en charge périopératoire des sujets subissant une intervention chirurgicale

majeure. Au total, 123 patients traités précédemment, âgés de 12 à 71 ans et atteints d'une hémophilie B grave (activité du FIX endogène $\leq 2\%$) ont été suivis pendant une période maximale de 77 semaines. À la suite d'une discussion entre chaque sujet et le chercheur, les sujets ont été répartis dans les groupes de traitement en fonction de la norme de soins et de la décision du chercheur.

L'étude 2 avait pour but d'évaluer l'efficacité d'Alprolix administré selon un schéma posologique prophylactique individualisé dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques. Au total, 30 garçons traités précédemment et atteints d'une hémophilie B grave (activité du FIX endogène $\leq 2\%$) ont été inscrits à l'étude. Les sujets avaient tous moins de 12 ans : 15 d'entre eux avaient moins de 6 ans et 15 étaient âgés de 6 à moins de 12 ans. Tous ces sujets pédiatriques ont reçu Alprolix et ont été suivis pendant une période maximale de 52 semaines.

L'étude 3 avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'Alprolix pour la prophylaxie de routine, le traitement sur demande et la prise en charge périopératoire. Pendant l'étude, les sujets pouvaient changer de groupe de traitement. Parmi les 120 sujets inscrits à l'étude 3 (âgés de 3 à 63 ans), 93 avaient participé à l'étude 1, et 27, à l'étude 2.

Entre le début de l'étude 1 et la fin de l'étude 3, la période médiane de traitement a été de 189 (plage de 1 à 338) semaines. Entre le début de l'étude 2 et la fin de l'étude 3, la période médiane de traitement a été de 150 (plage de 17 à 251) semaines.

Tableau 8: Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des sujets

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude 1	Ouverte, multi-centrique	Groupe 1 : Dose individualisée administrée par voie i.v. tous les 7 jours	63	28 (12 à 71)	Hommes
		Groupe 2 : 100 UI/kg par voie i.v. à intervalles	29	33 (12 à 62)	
		Groupe 3 : Administration au besoin pour traiter les épisodes hémorragiques	27	36 (14 à 64)	
		Groupe 4 : Administration au besoin pour maintenir l'hémostase pendant la chirurgie	12	34,5 (17 à 61)	

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge médian (plage)			Sexe
Étude 2	Ouverte, multi-centrique	Prophylaxie individualisée (posologie de départ de 50 à 60 UI/kg tous les 7 jours); par voie i.v.	30	5,0 (1 à 11)			Hommes
Étude 3*	Ouverte, multi-centrique		Total (n = 120)	Étude 1 (n = 93)	Étude 2 (< 6 ans) (n = 13)	Étude 2 (6 à < 12 ans) (n = 14)	Hommes
		Prophylaxie individualisée par voie i.v. tous les 7 jours	74	n = 51 29,0 (13 à 62)	n = 13 3,0 (3 à 5)	n = 10 9,0 (7 à 10)	
		Prophylaxie individualisée par voie i.v.	36	n = 31 34,0 (13 à 63)	0	n = 5 11,0 (9 à 12)	
		Prophylaxie personnalisée	19	n = 17 33,0 (19 à 63)	n = 1 4,0 (4 à 4)	n = 1 12,0 (12 à 12)	
		Traitement épisodique	15	n = 15 25,0 (20 à 60)	0	0	

* Les sujets étaient autorisés à changer de groupe de traitement durant l'étude de prolongation; par conséquent, un même sujet peut être représenté dans plus d'un groupe de traitement.

Étude 1 (sujets de 12 ans et plus)

Dans le cadre de l'étude clinique, 121 sujets ont été suivis pendant une période médiane de 51,4 semaines (plage de < 1 à 77). Parmi les 114 sujets chez lesquels on a évalué l'efficacité, 87 ont suivi un traitement prophylactique (schéma hebdomadaire fixe [n = 61] ou à intervalle individualisé [n = 26]) et 27 ont reçu un traitement épisodique. On a observé une fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques de 2,95 dans le groupe sous prophylaxie hebdomadaire fixe, et de 1,38 dans le groupe sous prophylaxie à intervalle individualisé (Tableau 9).

Tableau 9: Fréquence annualisée des épisodes hémorragiques par groupe de traitement prophylactique, chez des sujets âgés de 12 ans et plus

	Prophylaxie à intervalles fixes d'une semaine (n = 61)	Prophylaxie à intervalles individualisés (n = 26)
Hémorragies totales, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	2,95 (0,0, 12,8)	1,38 (0,0, 8,9)
Hémorragies spontanées, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	1,04 (0,0, 10,8)	0,88 (0,0, 6,2)
Hémorragies traumatiques, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,99 (0,0, 5,2)	0,00 (0,0, 8,4)
Hémorragies articulaires, fréquence annualisée des épisodes hémorragiques (plage)	1,11 (0,0, 12,8)	0,36 (0,0; 7,8)

Dans le [Tableau 10](#), on compare le nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet dans les 12 mois précédant le début de l'étude, obtenu à partir des données fournies par le chercheur et de la documentation dans le dossier médical des sujets, au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude, dans le cas des sujets ayant suivi une prophylaxie antérieure.

Tableau 10: Nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet au cours des 12 mois précédents comparé au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude, chez des sujets âgés de 12 ans et plus

	Prophylaxie à intervalles fixes d'une semaine (groupe 1)	Prophylaxie à intervalles individualisés (groupe 2)
Nombre de sujets ayant suivi un traitement prophylactique avant l'étude	29	10
Nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet selon la loi binomiale négative (IC à 95 %)		
Pendant les 12 mois précédents	4,81 (3,07; 7,52)	2,48 (1,42; 4,34)
Pendant l'étude	2,56 (1,84, 3,56)	1,51 (0,56, 4,06)

9 des 48 sujets ayant suivi un traitement prophylactique avant l'étude ont été exclus de l'analyse : pour 3 d'entre eux, les données n'étaient pas suffisantes pour en justifier l'inclusion dans l'analyse d'efficacité; pour 4 autres, le nombre estimatif d'épisodes hémorragiques pendant la période de 12 mois précédant l'étude n'était pas connu; les 2 autres sujets avaient suivi une prophylaxie sportive plutôt qu'une prophylaxie de routine.

Étude 2 (sujets de moins de 12 ans)

Trente (30) sujets ont reçu Alprolix selon un schéma posologique prophylactique individualisé. La durée médiane du traitement a été de 49,4 semaines (plage de 12 à 52). On a observé une fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques de 1,09 chez les sujets de moins de 6 ans, de 2,13 chez les sujets de 6 à moins de 12 ans et de 1,97 pour l'ensemble des sujets ayant moins de 12 ans [Tableau 11](#).

Tableau 11: Fréquence annualisée des épisodes hémorragiques chez des sujets pédiatriques de moins de 12 ans

	< 6 ans (n = 15)	6 à < 12 ans (n = 15)	Total (< 12 ans) (n = 30)
Hémorragies totales, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	1,09 (0,0; 5,6)	2,13 (0,0; 10,0)	1,97 (0,0; 10,0)
Hémorragies spontanées, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 3,1)	0,00 (0,0; 3,1)
Hémorragies traumatiques, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 5,6)	1,06 (0,0; 9,6)	0,53 (0,0; 9,6)
Hémorragies articulaires, fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques (plage)	0,00 (0,0; 2,3)	1,06 (0,0; 8,7)	0,00 (0,0; 8,7)

Dans le [Tableau 12](#), on compare le nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet dans les 12 mois précédant le début de l'étude, obtenu à partir des données fournies par le chercheur et de la documentation dans le dossier médical des sujets, au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude, dans le cas des sujets ayant suivi une prophylaxie antérieure.

Tableau 12: Nombre estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet au cours des 12 mois précédents comparé au nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet pendant l'étude, chez des sujets âgés de moins de 12 ans

	< 6 ans	6 à < 12 ans	Total
Nombre de sujets ayant suivi un traitement prophylactique avant l'étude	15	15	30
Nombre annualisé estimatif d'épisodes hémorragiques par sujet selon la loi binomiale négative (IC à 95 %)			
Pendant les 12 mois précédents	3,88 (2,19; 6,87)	7,20 (2,10; 24,66)	5,54 (2,41; 12,72)
Pendant l'étude	1,80 (1,05; 3,10)	2,80 (1,61; 4,85)	2,31 (1,54; 3,47)

Étude 3 (étude de prolongation)

Les résultats de l'étude 3 en ce qui a trait à la prophylaxie de routine correspondaient à ceux de l'étude 1 et de l'étude 2.

Efficacité dans le traitement des épisodes hémorragiques :

Étude 1 (sujets de 12 ans et plus)

Au total, 636 épisodes hémorragiques ont été observés dans les groupes de traitement à dose fixe, à intervalle fixe et épisodique (au besoin). Le nombre d'injections et la dose nécessaires pour traiter les épisodes de saignement sont résumés au [Tableau 13](#).

Tableau 13: Résumé des épisodes hémorragiques et dose d'Alprolix nécessaire dans les groupes 1, 2 et 3 combinés de sujets âgés de 12 ans et plus

Épisodes hémorragiques	N=636
Nombre d'injections nécessaires pour traiter les hémorragies	
1 injection	575 (90,4%)
2 injections	44 (6,9%)
3 injections	17 (2,7%)
Médiane des doses moyennes par injection (UI/kg) pour traiter l'hémorragie (plage)	46,07 (7,9; 111,1)
Dose totale médiane (UI/kg) pour traiter l'hémorragie (plage)	46,99 (7,9; 263,9)

Dans le groupe sous traitement épisodique (au besoin), on a observé une fréquence annualisée médiane des épisodes hémorragiques de 17,69. La fréquence annualisée médiane des hémorragies spontanées a été de 11,78 et la fréquence annualisée médiane des hémorragies traumatiques a été de 2,21.

Les sujets ont évalué et coté leur réponse au traitement 8 à 12 heures après l'administration de l'injection pour traiter l'hémorragie. Les réponses au traitement ont été cotées sur une échelle à

4 points comme suit : excellente, bonne, modérée et aucune réponse. Au total, 714 injections ont été administrées pour traiter 636 épisodes hémorragiques; la réponse à 690 des 714 injections a été évaluée [Tableau 14](#).

Tableau 14: Évaluation formulée par le sujet concernant sa réponse aux injections d'Alprolix, selon la nature et le lieu de l'hémorragie (groupes 1, 2 et 3 combinés de sujets âgés de 12 ans et plus)

Nature/lieu de l'hémorragie	Nombre d'injections	Excellente	Bonne	Modérée	Aucune réponse
Hémorragies spontanées	438	168 (38,4 %)	197 (45,0 %)	65 (14,8 %)	8 (1,8 %)
Hémorragies traumatiques	218	61 (28,0 %)	116 (53,2 %)	35 (16,1 %)	6 (2,8 %)
Hémorragies de nature inconnue	34	9 (26,5 %)	15 (44,1 %)	10 (29,4 %)	0 (0,0%)
Articulations	526	193 (36,7 %)	237 (45,1 %)	85 (16,2 %)	11 (2,1 %)
Muscles	152	39 (25,7 %)	94 (61,8 %)	18 (11,8 %)	1 (0,7 %)
Hémorragies internes	33	7 (21,2 %)	9 (27,3 %)	14 (42,4 %)	3 (9,1 %)
Peau	38	14 (36,8 %)	16 (42,1 %)	7 (18,4 %)	1 (2,6 %)

Étude 2 (sujets de moins de 12 ans)

Au total, 60 épisodes hémorragiques ont été observés pendant l'étude. Le nombre d'injections et la dose nécessaires pour traiter les épisodes de saignement sont résumés au [Tableau 15](#).

Tableau 15 : Résumé des épisodes hémorragiques et dose d'Alprolix nécessaire pour traiter l'hémorragie chez des sujets pédiatriques de moins de 12 ans

	< 6 ans n = 15	6 à < 12 ans n = 15	Total (< 12 ans) n = 30
Épisodes hémorragiques	n = 22	n = 38	n = 60
Nombre d'injections nécessaires pour traiter les hémorragies			
1 injection	19 (86,4 %)	26 (68,4 %)	45 (75,0 %)
2 injections	2 (9,1 %)	8 (21,1 %)	10 (16,7 %)
3 injections	1 (4,5 %)	4 (10,5 %)	5 (8,3 %)

Chez des sujets de moins de 12 ans, la médiane des doses moyennes requises par injection pour traiter une hémorragie a été de 63,51 UI/kg (plage de 16,7 à 133,3) et la dose totale médiane pour traiter une hémorragie a été de 68,22 (plage de 16,7 à 362,7).

Les sujets ont coté l'évaluation de leur réponse au traitement 8 à 12 heures après l'administration de l'injection. Les réponses au traitement ont été cotées sur une échelle à 4 points comme suit : excellente, bonne, modérée et aucune réponse. Au total, 80 injections ont été administrées pour traiter 60 épisodes hémorragiques; la réponse à 67 de ces injections a été évaluée [Tableau 16](#).

Tableau 16 : Évaluation formulée par le sujet concernant sa réponse aux injections d'Alprolix, selon la nature et le lieu de l'hémorragie (sujets de moins de 12 ans)

Nature/lieu de l'hémorragie	Nombre d'injections évaluées n			Excellente n (%)			Bonne n (%)			Modérée n (%)			Aucune réponse n (%)		
	<6 ans	6 à <12 ans	Total	<6 ans	6 à <12 ans	Total	<6 ans	6 à <12 ans	Total	<6 ans	6 à <12 ans	Total	<6 ans	6 à <12 ans	Total
Hémorragies spontanées	6	10	16	4 (66.7)	5 (50.0)	9 (56.3)	2 (33.3)	4 (40.0)	6 (37.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hémorragies traumatiques	16	35	51	6 (37.5)	14 (40.4)	20 (39.2)	8 (50.0)	17 (48.6)	25 (49.0)	1 (6.3)	4 (11.4)	5 (9.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.0)
Hémorragies de nature inconnue	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Articulations	4	29	33	1 (25.0)	15 (51.7)	16 (48.5)	3 (75.0)	10 (34.5)	13 (39.4)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscles	5	11	16	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (18.8)	3 (60.0)	8 (72.7)	11 (68.8)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hémorragies internes	4	2	6	3 (75.0)	1 (50.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Peau/muqueuses	12	3	15	8 (66.7)	1 (33.3)	9 (60.0)	4 (33.3)	2 (66.7)	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Étude 3 (étude de prolongation)

Les résultats de l'étude 3 en ce qui a trait au traitement des hémorragies correspondaient à ceux de l'étude 1 et de l'étude 2.

Efficacité dans la prophylaxie périopératoire :

Interventions chirurgicales majeures

Il y a eu au total 35 interventions chirurgicales majeures chez 22 sujets dans l'étude 1 et l'étude 3. Dans le cas de 28 (80,0 %) des 35 opérations majeures, une seule dose a suffi pour maintenir l'hémostase pendant l'intervention chirurgicale. La médiane des doses moyennes par injection pour maintenir l'hémostase pendant la chirurgie a été de 94,7 UI/kg (plage de 49 à 152 UI/kg).

Le chercheur a évalué l'hémostase après la chirurgie sur une échelle à 4 points comme suit : excellente, bonne, passable et nulle. La réponse hémostatique a été évaluée dans le cadre de 33 interventions chirurgicales majeures et, dans 100 % des cas, la cote attribuée était « excellente » ou « bonne ». Aucun des sujets n'a présenté des signes cliniques de complications thrombotiques.

Le [Tableau 17](#) résume la réponse hémostatique à l'administration d'Alprolix pendant et après la chirurgie dans le cadre de l'étude 1 et de l'étude 3.

Tableau 17: Réponse hémostatique pendant et après la chirurgie

Intervention chirurgicale majeure	Nombre d'interventions (nombre de sujets)	Réponse	
		Excellente	Bonne
Ablation d'une lésion hépatique	1 (1)	1	
Arthroscopie	2 (2)	2	
Fermeture d'une fistule rectale	1 (1)	1	
Craniotomie	1 (1)	1	
Abcès dentaire	1 (1)	1	
Amputation complète ou partielle d'un doigt	2 (1)	2	
Remplacement ou réparation de la hanche	2 (2)	1	1
Mise en place ou retrait d'un fixateur externe d'Ilizarov	2 (1)	2	
Résection hépatique	1 (1)	1	
Transplantation hépatique	1 (1)	1	
Orchidectomie	1 (1)	1	
Arthroplastie des surfaces du genou	1 (1)	1	
Kyste pilonidal	1 (1)	1	
Décompression du NIOF	1 (1)	1	
Chirurgie rachidienne	2 (2)	1	1

Intervention chirurgicale majeure	Nombre d'interventions (nombre de sujets)	Réponse	
		Excellente	Bonne
Transposition tendineuse dans le bras droit	1 (1)	1	
Amygdalectomie	1 (1)	1	
Arthrodèse d'une cheville	2 (2)	2	
Remplacement ou reconstruction d'une cheville	1 (1)	1	
Remplacement ou reconstruction d'un genou	8 (8)	6	2

¹La réponse n'a pas été évaluée dans le cas de deux des interventions.

Interventions chirurgicales mineures

On a évalué l'hémostase lors de 62 interventions chirurgicales mineures effectuées chez 37 sujets pendant les études 1, 2 et 3. La réponse hémostatique a été évaluée dans le cadre de

38 interventions chirurgicales mineures; elle a été qualifiée d'excellente ou de bonne dans 36 de ces cas et, pour les 2 autres opérations, elle a été qualifiée de passable.

Impact sur la qualité de vie :

Lors de l'étude 1, on a mesuré la qualité de vie des participants à l'étude à l'aide du questionnaire HAEM-A-QOL, un instrument conçu pour être utilisé dans les cas d'hémophilie. Le questionnaire HAEM-A-QOL a été administré à un sous-groupe de sujets adultes (sujets de 18 ans et plus) dans les groupes suivant un traitement prophylactique. Un score moins élevé signale une meilleure qualité de vie; par conséquent, une variation négative par rapport au départ représente une amélioration au cours de l'étude. La différence au bout de 26 semaines par rapport au départ dans les groupes sous prophylaxie combinés est résumée dans le [Tableau 18](#), selon le traitement suivi avant l'étude.

Tableau 18 : Variation médiane par rapport au départ dans les scores du questionnaire HAEM-A-QOL (groupes à schéma hebdomadaire fixe et à intervalle individualisé combinés)

	Traitement avant l'étude					
	Prophylaxie			Traitement épisodique (au besoin)		
	n	Variation par rapport au départ		n	Variation par rapport au départ	
Score total	27	-6,82	(-22,8; 6,1)	26	-6,25	(-25,5; 12,8)
Domaines, au cours du mois dernier						
1. Santé physique	27	-10,00	(-45,0; 20,0)	31	-15,00	(-60,0; 15,0)
2. Impression de bien être	27	0,00	(-43,8; 50,0)	31	0,00	(-43,8; 62,5)
3. Perception de soi	27	-5,00	(-25,0; 15,0)	30	-5,00	(-35,0; 25,0)
4. Sports et loisirs	22	-7,50	(-70,0; 25,0)	21	-20,00	(-40,0; 35,0)
5. Vie scolaire/Travail	22	0,00	(-31,3; 52,1)	25	-6,25	(-31,3; 18,8)
6. Adaptation à l'hémophilie	27	0,00	(-100,0; 100,0)	31	-8,33	(-66,7; 75,0)
7. Traitement	27	-6,25	(-18,8; 18,8)	31	0,00	(-53,1; 37,5)
Domaines, récemment						
8. Avenir	26	-5,00	(-25,0; 10,0)	30	0,00	(-30,0; 20,0)
9. Planification familiale	15	0,00	(-29,2; 12,5)	13	0,00	(-43,8; 25,0)
10. Vie de couple et sexualité	26	0,00	(-50,0; 66,7)	30	0,00	(-25,0; 25,0)

REMARQUE : les valeurs données ci-dessus sont des médianes (minimum, maximum)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Les résultats d'études où des doses répétées ont été administrées par voie intraveineuse à deux espèces animales, soit à des rats et à des singes, n'ont pas fourni de données sur l'innocuité qui soient pertinentes pour l'utilisation du produit chez les humains. Les rats ont reçu le produit pendant 4 semaines, alors qu'on a administré le produit à des singes pendant 5 et 27 semaines dans deux études distinctes. La dose maximale administrée, soit de 1000 UI/kg, fournit aux patients une marge d'innocuité 20 fois plus élevée par rapport à une dose initiale de 50 UI/kg et 10 fois plus élevée par rapport à une dose initiale de 100 UI/kg. Lors des études effectuées avec des lapins, ni la tolérabilité locale ni la thrombogénicité n'ont été sources de préoccupation.

Tableau 19 : Résumé des études toxicologiques

Numéro/titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats principaux
Études toxicologiques à doses répétées			
Étude de 4 semaines sur la toxicité et la pharmacocinétique des doses de FIXFc administrées à des rats par voie intraveineuse, suivie d'une période de récupération de 4 semaines	Rats Sprague-Dawley	0, 50, 200 et 1000 UI/kg Tous les 4 jours pendant 4 semaines (8 doses par voie i.v.)	Les doses répétées ont été bien tolérées Anticorps anti-rFIXFc (≈50 % aux doses de 50 et 200 UI/kg et ≈75 % à la dose de 1000 UI/kg) DSENO : 1000 UI/kg
Étude de 5 semaines sur la toxicité et la pharmacocinétique des doses de FIXFc administrées à des macaques de Buffon par voie i.v., suivie d'une période de récupération de 4 semaines	Macaques de Buffon	0, 50, 200 et 1000 UI/kg Administration par voie i.v. une fois par semaine pendant 5 semaines	Les doses répétées ont été bien tolérées L'augmentation des anticorps anti-rFIXFc était liée à la dose Augmentation passagère du temps de Quick, principalement à la dose de 1000 UI/kg (artéfact attribuable aux conditions du dosage in vitro) DSENO : 1000 UI/kg Les augmentations passagères du temps de Quick ont été un artéfact en raison des concentrations plasmatiques élevées de rFIXFc, qui ont altéré les conditions dans lesquelles le dosage in vitro permettant de mesurer le temps de Quick était effectué.
Étude de 27 semaines sur la toxicité et la pharmacocinétique des doses de FIXFc administrées à des macaques de Buffon par voie i.v., suivie d'une période de récupération de 4 semaines	Macaques de Buffon	0, 50, 200 et 1000 UI/kg Administration par voie i.v. une fois par semaine pendant 27 semaines	Les doses répétées ont été bien tolérées Hypersensibilité (chez 2 des 12 animaux recevant une dose élevée) Anticorps anti-rFIXFc (18 des 28 animaux traités); aucune neutralisation du FIX endogène DSENO : 1000 UI/kg
Étude sur la tolérance locale			
Étude sur la tolérance locale d'une dose unique de rFIXFc lyophilisé administrée par voie i.v. ou perfusion paraveineuse à des lapins néo-zélandais blancs	Lapins néo-zélandais blancs	Préparation 1 : 198 UI/kg Préparation 2 : 110 UI/kg Dose unique (par voie i.v. et p.v.)	L'administration (par voie i.v. ou p.v.) de la dose unique de rFIXFc a été bien tolérée Ni l'un ni l'autre des lots de rFIXFc n'a été associé à des réactions locales au point d'injection
Études de thrombogénicité			

Numéro/titre de l'étude	Espèce	Dose et fréquence	Résultats principaux
Évaluation de la thrombogénicité du FIXFc chez des lapins Néo-Zélandais blancs à l'aide du modèle Wessler de stase veineuse	Lapins Néo-Zélandais blancs	50, 200, 987 UI/kg Dose unique (par voie i.v.)	Aucune formation plus marquée de thrombus comparativement à une solution saline ou BeneFIX
Évaluation de la thrombogénicité du FIXFc Phase 3a DP chez des lapins néo-zélandais blancs à l'aide du modèle Wessler de stase veineuse	Lapins néo-zélandais blancs	50, 200, 1000 UI/kg Dose unique (par voie i.v.)	Aucune formation plus marquée de thrombus comparativement à une solution saline et l'excipient Formation moins marquée de thrombus qu'avec BeneFIX

DSENO = dose sans effet nocif observé; i.v. = intraveineuse; p.v. = paraveineuse

Tératogénicité

L'utilisation d'Alprolix n'a pas été évaluée dans le cadre d'études de reproduction chez des animaux. Dans une étude sur le passage transplacentaire du médicament, il a été montré qu'Alprolix traverse la barrière placentaire en petite quantité chez la souris.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Alprolix®

Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc

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

Pour quoi Alprolix est-il utilisé?

- Alprolix est utilisé pour aider à traiter et à prévenir les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie B. On appelle parfois l'hémophilie B « déficit congénital en facteur IX » ou maladie de Christmas

Comment Alprolix agit-il?

Alprolix est un facteur IX de coagulation fabriqué en laboratoire avec la technologie de l'ADN recombinant. Il peut s'employer pour aider les personnes atteintes d'hémophilie B qui n'ont pas suffisamment de facteur IX de coagulation naturel dans leur sang pour former des caillots quand elles en ont besoin, par exemple lors d'une blessure.

Quels sont les ingrédients dans Alprolix?

Ingrédients médicinaux : Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, de la L-histidine, du mannitol, du polysorbate 20 et du saccharose (Une fois reconstitué avec le diluant fourni)

Alprolix est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre dans une fiole.

Teneur nominale de 250, 500, 1000, 2000, 3000 et 4000 UI par fiole.

Avant d'utiliser le produit, il faut mélanger la poudre de la fiole avec le liquide de la seringue préremplie. Une fois mélangé, le taux d'activité réel du produit est exprimé en unités internationales sur l'étiquette. Le produit contient alors approximativement 50, 100, 200, 400 600 ou 800 UI/mL.

Ne prenez pas Alprolix si :

- vous êtes allergique ou sensible à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients énumérés ci-après.

Si vous vous demandez si l'utilisation d'Alprolix convient dans votre cas, parlez-en à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Alprolix, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car on ignore si Alprolix pose un danger pour l'enfant à naître;
- vous allaitez, car on ne sait pas si Alprolix passe dans le lait maternel et pose un danger pour l'enfant;
- vous présentez des allergies à ce médicament, à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou aux éléments de son contenant (voir « Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament »).

L'utilisation d'Alprolix peut occasionner des réactions allergiques. Appelez votre médecin immédiatement ou obtenez un traitement d'urgence si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- Difficulté à respirer
- Serrement à la poitrine
- Gonflement du visage
- Éruption cutanée
- Urticaire

Alprolix peut accroître le risque de formation de caillots anormaux dans votre corps si vous présentez des facteurs de risque pour la formation de caillots.

Il se peut que votre organisme produise des anticorps contre Alprolix, et ces « inhibiteurs » pourraient empêcher Alprolix de fonctionner correctement.

Autres mises en garde à connaître :

L'utilisation d'Alprolix peut occasionner des réactions allergiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les maux de tête, une sensation anormale dans la bouche et l'uropathie obstructive (une douleur d'un côté du corps et la présence de sang dans l'urine) sont des effets secondaires fréquemment associés à l'utilisation d'Alprolix.

Alprolix peut accroître le risque de formation de caillots anormaux dans votre corps si vous présentez des facteurs de risque pour la formation de caillots.

Il se peut que votre organisme produise des anticorps contre Alprolix, et ces « inhibiteurs » pourraient empêcher Alprolix de fonctionner correctement. Avertissez votre médecin si vous devez utiliser de plus en plus d'Alprolix pour traiter ou prévenir les hémorragies.

Signalez à votre médecin tout effet secondaire qui vous incommode ou qui ne disparaît pas.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Alprolix:

- Des suppléments de vitamines et de minéraux, des plantes médicinales ou des produits de santé naturels, vous devez le dire à tout médecin qui vous soigne

Comment prendre Alprolix :

Suivez toujours les directives de votre médecin concernant l'utilisation d'Alprolix. La première fois que vous vous injectez Alprolix, il est conseillé de prévoir une surveillance médicale adéquate, afin de pouvoir recevoir les soins médicaux nécessaires en cas de réactions allergiques graves.

Lisez toutes les instructions avant de commencer. Les 5 étapes à suivre sont expliquées ci-après.

- A. Préparation
- B. Reconstitution
- C. Regroupement de doses
- D. Administration
- E. Soins post-perfusion et mise au rebut

A. Préparation

Veillez à ce que votre surface de travail soit propre.

Assemblez tout ce dont vous allez avoir besoin. Lavez-vous bien les mains avec de l'eau et du savon avant d'effectuer les opérations suivantes.

Vérifiez la date de péremption (« Exp ») sur l'emballage d'Alprolix. Si le produit est périmé, ne l'utilisez pas et contactez la clinique immédiatement. Obtenez un produit de remplacement. Si le produit a été conservé au réfrigérateur, laissez la fiole d'Alprolix et la seringue préremplie de diluant atteindre la température ambiante avant de les utiliser.

Il est important d'utiliser une technique aseptique (propre et sans microbes) et une surface de travail plane pour la reconstitution du produit.

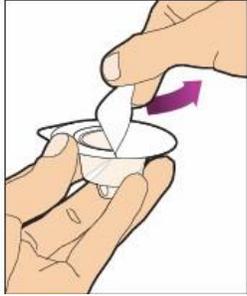
Utilisez le diluant dans la seringue préremplie accompagnant le produit.

Le taux d'activité réel du facteur IX est exprimé en unités internationales sur l'étiquette de la fiole d'Alprolix et sur la boîte.

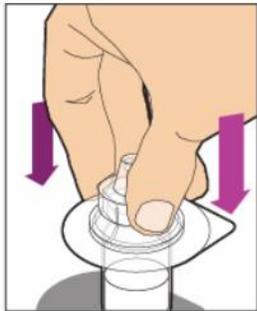
Enlevez le capuchon en plastique de la fiole d'Alprolix et essuyez le bouchon en caoutchouc de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez le bouchon sécher. Une fois le bouchon nettoyé, évitez tout contact entre le bouchon en caoutchouc et les mains ou une autre surface.



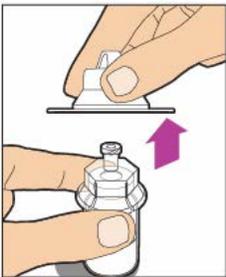
Enlevez complètement la pellicule à l'endos de l'adaptateur sans sortir l'adaptateur de son emballage. Veillez à ne pas toucher l'intérieur de l'emballage de l'adaptateur.



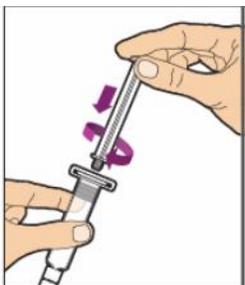
Laissez la fiole reposer sur une surface plane. En tenant l'adaptateur dans son emballage, placez l'adaptateur au-dessus de la fiole, de façon à ce que le perforateur soit directement vis-à-vis du centre. Appuyez fermement sur l'adaptateur jusqu'à ce que le perforateur soit entièrement inséré dans le bouchon de la fiole.



Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur.

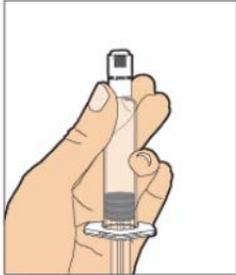


Sortez la tige de piston et la seringue de l'emballage. Tenez la tige de piston par le bout circulaire aplati. Insérez le piston dans la seringue et faites-le tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit bien fixé. Utilisez uniquement la seringue de diluant fournie dans l'emballage d'Alprolix.

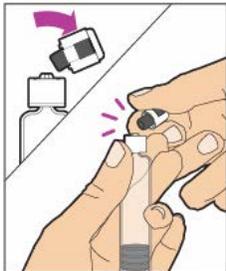


A. Reconstitution

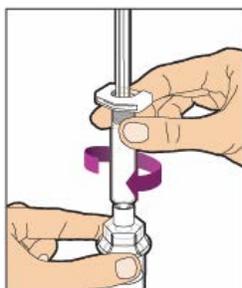
Tenez la seringue de diluant d'une main, le capuchon vers le haut et les doigts juste au-dessous, autour de la section côtelée. N'utilisez pas la seringue si le capuchon est absent ou mal fixé.



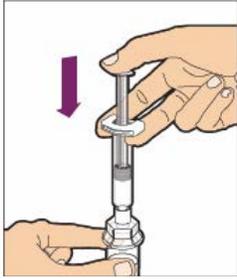
Saisissez le capuchon de l'autre main et pliez-le à un angle de 90° jusqu'à ce qu'il se détache. L'extrémité en verre de la seringue sera visible. Évitez d'y toucher ainsi que tout contact avec l'intérieur du capuchon.



En gardant toujours la fiole sur une surface plane, introduisez l'extrémité de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur. Tournez la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien attachée à l'adaptateur.



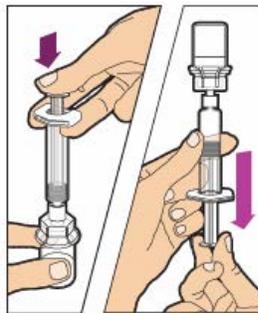
Enfoncez lentement le piston pour injecter tout le diluant dans la fiole. Il se peut que le piston remonte lentement de lui-même. Ce phénomène est normal.



Sans enlever la seringue, faites tourner doucement la fiole jusqu'à ce que le produit soit entièrement dissout. La solution obtenue doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. N'agitez pas la fiole. N'utilisez pas le produit Alprolix reconstitué si la solution est trouble ou contient des particules visibles.

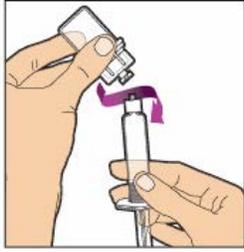


Vérifiez que le piston est poussé jusqu'au fond, puis inversez la fiole. Tirez lentement sur le piston pour aspirer la solution dans la seringue. Veillez à ne pas sortir le piston complètement.



Dévissez doucement la seringue pour la détacher de l'adaptateur et jetez la fiole sans en retirer l'adaptateur. Ne touchez pas à l'extrémité de la seringue ni l'intérieur du capuchon.

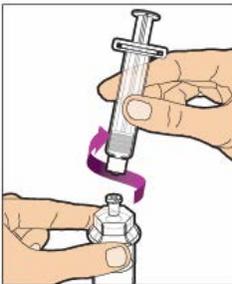
La seringue contenant la solution d'Alprolix est maintenant prête à être raccordée à la tubulure de perfusion. Consultez les directives de la section D. La solution reconstituée d'Alprolix doit être administrée le plus tôt possible, pas plus de 3 heures après la reconstitution. Protégez la solution du soleil. **Ne réfrigérez pas la solution après la reconstitution.**



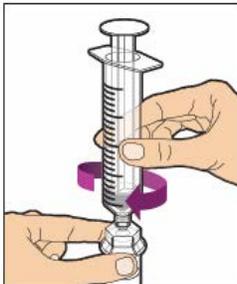
B. Regroupement de doses

Si vous utilisez deux fioles d'Alprolix ou plus, suivez les directives suivantes. Laissez l'adaptateur fixé à la fiole, car vous en aurez besoin pour fixer une grosse seringue Luer Lock. N'enlevez pas la seringue de diluant ni la grosse seringue Luer Lock avant d'être prêt(e) à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.

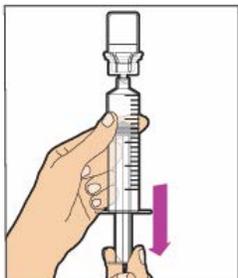
Retirez la seringue de diluant de l'adaptateur en la faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



Fixez maintenant une grosse seringue Luer Lock en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien attachée.



Tirez lentement sur le piston pour aspirer la solution dans la seringue. Répétez cette opération pour chaque fiole utilisée. Une fois la dose totale requise recueillie, effectuez l'administration avec la grosse seringue Luer Lock.

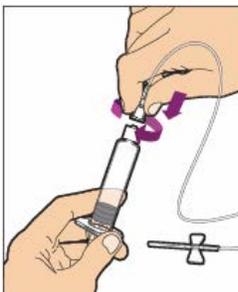


D. Administration **Injection intraveineuse après la reconstitution**

Inspectez la solution reconstituée d'Alprolix. Ne l'administrez pas si vous y observez des particules ou une décoloration.

N'administrez pas la solution reconstituée d'Alprolix dans la même tubulure ni à partir du même contenant que d'autres produits médicaux.

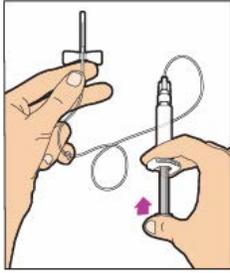
Fixez fermement la seringue au raccord de la tubulure de perfusion en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre. N'enlevez pas le couvre-aiguille avant d'être prêt(e) à insérer l'aiguille.



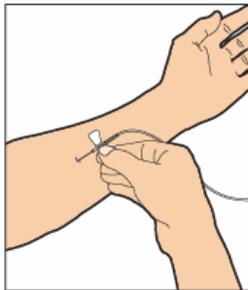
Posez un garrot et préparez le point d'injection en nettoyant la peau avec un tampon imbibé d'alcool



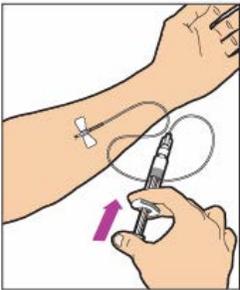
Enfoncez le piston jusqu'à ce que la seringue soit vidée d'air et que la solution d'Alprolix ait atteint le bout de la tubulure de perfusion. N'expulsez pas Alprolix de l'aiguille.



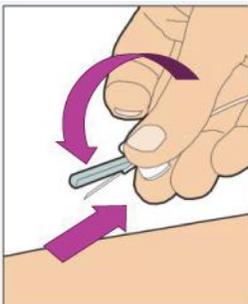
Enlevez-le couvre-aiguille de la tubulure de perfusion. Introduisez l'aiguille de la tubulure dans une veine. Enlevez le garrot. Il faut toujours vérifier que l'aiguille est placée correctement lors de l'administration par voie intraveineuse.



Enfoncez lentement le piston de la seringue pour administrer Alprolix. Alprolix doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit de perfusion dépend de votre degré de tolérance. La petite quantité de médicament restant dans l'ensemble de perfusion n'aura pas d'effet sur le traitement.

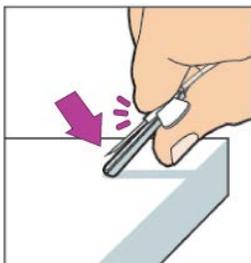


Après la perfusion d'Alprolix, rabattez le manchon protecteur vers l'aiguille. Retirez l'ensemble de perfusion.



Soins post-perfusion et mise au rebut

Tenez l'ailette et le manchon protecteur entre le pouce et l'index. Appuyez le manchon protecteur contre une surface dure jusqu'à ce que vous entendiez un clic.



Appuyez sur le point de perfusion avec un tampon de gaze stérile pendant plusieurs minutes. Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.



La mise au rebut de toute solution inutilisée, des fioles vides et des aiguilles et seringues usagées doit se faire en utilisant un contenant pour objets pointus et tranchants.

Dose habituelle :

Votre médecin vous prescrira la dose qu'il juge appropriée dans votre cas. Les étapes décrites dans la section « Préparation de la dose à administrer » servent de guide général pour l'utilisation d'Alprolix. Si vous avez des doutes concernant la façon de procéder, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé avant d'employer le produit.

Surdosage :

Aucun symptôme de surdose n'a été signalé.

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

Dose oubliée :

Injectez votre dose d'Alprolix dès que vous vous rendez compte de votre oubli, puis continuez à suivre votre horaire d'injections habituel.

Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Si vous avez des doutes sur ce qu'il faut faire, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Alprolix?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Alprolix. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Les effets secondaires suivants pourraient signaler une réaction allergique.			
Difficulté à respirer			√
Serrement à la poitrine			√
Gonflement du visage, éruption cutanée ou urticaire			√

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Gardez les fioles d'Alprolix au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).

Vous pouvez conserver les fioles d'Alprolix à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant une seule

période de six mois.

Écrivez sur la boîte la date où vous sortez le produit du réfrigérateur. Vous devrez ensuite utiliser le produit avant la fin de cette période de six mois ou le jeter.

Ne congelez pas le produit, car cela risque d'endommager la seringue préremplie de diluant.

Protégez les fioles d'Alprolix de la lumière.

Une fois reconstitué, le produit peut être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant trois (3) heures. Protégez la solution du soleil. Si vous n'utilisez pas le produit dans les 3 heures suivant la reconstitution, jetez-le. N'utilisez pas Alprolix si la solution reconstituée n'est pas incolore ou n'est pas limpide ou légèrement opalescente.

Il faut jeter toute quantité d'Alprolix inutilisée.

N'utilisez pas le produit ou le diluant après la date de péremption (« Exp ») figurant sur l'étiquette de la fiole et sur la boîte.

Pour en savoir davantage au sujet de Alprolix :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), à www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 5 novembre 2021