

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 250 IU ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa). След разтваряне всеки милилитър инжекционен разтвор съдържа приблизително 50 IU ефтренонаког алфа.

ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa). След разтваряне всеки милилитър инжекционен разтвор съдържа приблизително 100 IU ефтренонаког алфа.

ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 000 IU ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa). След разтваряне всеки милилитър инжекционен разтвор съдържа приблизително 200 IU ефтренонаког алфа.

ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 000 IU ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa). След разтваряне всеки милилитър инжекционен разтвор съдържа приблизително 400 IU ефтренонаког алфа.

ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 3 000 IU ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa). След разтваряне всеки милилитър инжекционен разтвор съдържа приблизително 600 IU ефтренонаког алфа.

Силата на действие (в международни единици) е определена с помощта на едноетапен коагулационен тест по Европейската фармакопея, съпоставен с вътрешен стандарт, съотнесен към стандарта за фактор IX на СЗО. Специфичната активност на ALPROLIX е 55-84 IU/mg протеин.

Ефтренонаког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин (rFIXFc)) се състои от 867 аминокиселини. Той е продукт, съдържащ високопречистен фактор, произведен по рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от човешки ембрионални бъбречни (ЧЕБ) клетки без добавяне на никакъв екзогенен протеин от човешки или животински произход при клетъчното култивиране, пречистването или в окончателния състав.

Помощно вещество с известно действие: 0,3 mmol (6,4 mg) натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: лиофилизиран, бял до почти бял прах или компактна маса

Разтворител: бистър до безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

ALPROLIX може да се използва при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в лечението на хемофилия.

Нелекувани преди това пациенти

Безопасността и ефикасността на ALPROLIX при нелекувани преди това пациенти все още не са установени. Липсват данни.

Мониторирание на терапията

По време на курса на лечение се препоръчва подходящо определяне на нивата на фактор IX, за да се определи дозата и честотата на прилагане на инжекциите. Индивидуалният отговор към фактор IX при отделните пациенти може да варира, демонстрирайки различен полуживот и ниво на възстановяване. При пациенти с по-ниско или с наднормено тегло може да се наложи коригиране на дозата, която се основава на телесното тегло. Особено в случай на големи хирургични интервенции е задължително прецизно мониториране на заместителната терапия чрез коагулационен анализ (активност на фактор IX в плазмата).

Когато се използва едноетапен *in vitro* коагулационен тест въз основа на тромбопластиновото време (аРТТ) за определяне на активността на фактор IX в кръвните проби на пациентите, резултатите за плазмената активност на фактор IX могат да бъдат значително повлияни както от вида на аРТТ реагента, така и от използвания за теста референтен стандарт. Това е особено важно, когато се променят лабораторията и/или реагентът, използван за теста.

Измерванията чрез едноетапен коагулационен тест с използване на аРТТ реагент на основата на каолин вероятно ще доведат до по-ниски резултати за нивото на активност.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор IX, от локализацията и степента на кървене, и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици рекомбинантен фактор IX Fc е изразен в международни единици (IU), което е свързано с настоящия стандарт на СЗО за продуктите, съдържащи фактор IX. Активността на фактор IX в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормална човешка плазма), или в международни единици (по отношение на международен стандарт за фактор IX в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на рекомбинантен фактор IX Fc отговаря на количеството на фактор IX в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при нужда

Изчисляването на необходимата доза рекомбинантен фактор IX Fc се основава на емпиричното откритие, че 1 международна единица (IU) фактор IX на килограм телесно тегло повишава активността на фактор IX в плазмата с 1% от нормалната активност (IU/dl). Необходимата доза се определя чрез използването на следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (kg) x желано повишение на фактор IX (%) (IU/dl) x {реципрочното на наблюдаваното възстановяване (IU/kg на IU/dl)}

Количеството, което се прилага, и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност при индивидуалния случай. Ако се налага повторна доза за контрол на кървенето, трябва да се има предвид дългият полуживот на ALPROLIX (вж. точка 5.2). Не се очаква забавяне на времето до настъпване на пикова активност.

В следните случаи на хеморагии, активността на фактор IX не трябва да спада под дадено ниво на плазмена активност (в % от нормалната или IU/dl) в съответния период. Таблица 1 може да бъде използвана за указания за дозиране при епизоди на кървене и операции:

Таблица 1: Указания за дозиране на ALPROLIX за лечение на епизоди на кървене и при операции

| Тежест на хеморагията/ Вид хирургична процедура | Необходимо ниво на фактор IX (%) (IU/dl) | Честота на приложение (часове)/Продължителност на лечението (дни) |
|---|---|---|
| <u>Хеморагия</u> | | |
| Ранна хемартроза, мускулно кървене или кървене в устната кухина | 20-40 | Повтаряйте инжекцията на всеки 48 часа, до овладяване на кръвоизлива, както показва болката, или до зарастване. |
| По-голяма хемартроза, мускулно кървене или хематом | 30-60 | Повтаряйте инжекцията на всеки 24 до 48 часа, до овладяване на болката и острото инвалидизиране. |
| Животозастрашаващи хеморагии | 60-100 | Повтаряйте инжекцията на всеки 8 до 24 часа, докато заплахата отзвучи. |
| <u>Хирургична намеса</u> | | |
| Малки хирургични намеси, включително екстракция на зъб | 30-60 | Повторете инжекцията след 24 часа, ако е необходимо, до зарастване ¹ . |
| <u>Големи хирургични намеси</u> | 80-100 (пред- и следоперативно) | Повтаряйте инжекцията на всеки 8 до 24 часа, според нуждата, докато раната зарасне, след това продължете терапията най-малко още 7 дни, за да се поддържа активност на фактор IX 30% - 60% (IU/dl). |

¹ При някои пациенти и обстоятелства интервалът на прилагане може да се удължи до 48 часа (вижте точка 5.2 за фармакокинетични данни).

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи, препоръчителните схеми на прилагане са или:

- 50 IU/kg един път седмично, коригирайте дозата въз основа на индивидуалния отговор, или
- 100 IU/kg един път на всеки 10 дни, коригирайте интервала въз основа на индивидуалния отговор. Някои пациенти, при които има добър контрол със схема на лечение веднъж на всеки 10 дни, може да бъдат лекувани на интервал от 14 дни или повече.

Най-високата препоръчителна доза за профилактика е 100 IU/kg

Популация в старческа възраст

Има ограничен опит при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Педиатрична популация

За деца под 12-годишна възраст, може да са необходими по-високи дози или по-често прилагане, и препоръчителната начална доза е 50-60 IU/kg на всеки 7 дни. За юноши на 12-годишна възраст и повече препоръките за дозиране са същите като при възрастни. Вижте точки 5.1 и 5.2.

Най-високата препоръчителна доза за профилактика е 100 IU/kg.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

В случай че пациентът сам си прилага лекарството или ако то се прилага от болногледач, е необходимо подходящо обучение.

ALPROLIX трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи според нивото на комфорт на пациента и не трябва да надвишава 10 ml/min.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество (рекомбинантен човешки коагуляционен фактор IX и/или Fc домен) или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Има съобщения за алергичен тип реакции на свръхчувствителност при ALPROLIX. Ако възникнат симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да преустановят употребата на лекарствения продукт и да се свържат със своя лекар. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включително копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се спазват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

Инхибитори

След повторно лечение с продукти, съдържащи човешки коагуляционен фактор IX, пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори), които трябва да бъдат определени количествено в Бетезда единици (Bethesda Units - BU), като се използва подходящ биологичен тест.

В литературата има съобщения, показващи корелация между появата на инхибитори на фактор IX и възникването на алергични реакции. Затова пациентите с алергични реакции трябва да бъдат оценявани за наличие на инхибитори. Трябва да се отбележи, че пациентите с наличие на инхибитори на фактор IX може да са с повишен риск от анафилаксия при следващо въвеждане на фактор IX.

Поради риска от алергични реакции при продукти, съдържащи фактор IX, първите приложения на фактор IX трябва, по преценка на лекувания лекар, да се извършват под лекарско наблюдение, там където могат да бъдат осигурени подходящи медицински грижи в случай на алергични реакции.

Тромбоемболизъм

Поради потенциалния риск от тромботични усложнения при продуктите, съдържащи фактор IX, трябва да се започне клинично наблюдение за ранни признаци на тромботична и консумативна коагулопатия, с подходящ биологичен тест, при приложение на такъв продукт при пациенти с чернодробно заболяване, при пациенти след операция, при новородени кърмачета или при пациенти с риск от тромботично събитие или дисеминирана интравазална коагулация (ДИК). В тези

ситуации трябва да се прецени ползата от лечението с ALPROLIX спрямо риска от такива усложнения.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с FIX може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Усложнения, свързани с катетър

Ако е необходим централен венозен катетър (ЦВК), трябва да се има предвид рискът от усложнения, свързани с ЦВК, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Записване на партидният номер

Строго се препоръчва всеки път, когато ALPROLIX се прилага при пациент, да се записват името и партидният номер на продукта, за да се поддържа връзка между пациента и използваната партида на лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

Съображения, свързани с помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,3 mmol (или 6,4 mg) натрий на флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на ALPROLIX с други лекарствени продукти. Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и кърмене

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с ALPROLIX. Проведено е проучване за преминаване през плацентата при мишки (вж. точка 5.3). Въз основа на редките случаи на хемофилия В при жени, липсва опит по отношение на употреба на фактор IX по време на бременност и кърмене. Ето защо фактор IX трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета. Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с ALPROLIX.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ALPROLIX не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, неспокойствие, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове) са наблюдавани рядко, но в някои случаи те могат да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). В някои случаи тези реакции са прогресирали до тежка анафилаксия и са възникнали в тясна времева връзка с развитието на инхибитори на фактор IX (вж. също точка 4.4). Съобщава се за нефрозен синдром след опит за индукция на имунен толеранс при пациенти с хемофилия В, с наличие на инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергична реакция.

Пациентите с хемофилия В могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор IX. Ако се развият такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В подобни случаи е препоръчително свързване със специализиран център по хемофилия.

След приложение на продукти, съдържащи фактор IX, съществува потенциален риск от тромбоемболични епизоди, като той е по-висок при нископречистени препарати. Употребата на нископречистени продукти, съдържащи фактор IX, е свързана със случаи на инфаркт на миокарда, дисеминирана интравазална коагулация, венозна тромбоза и белодробна емболия. Употребата на високопречистен фактор IX рядко е свързана с тромбоемболични усложнения.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Честотите в таблицата по-долу са наблюдавани при общо 153 пациенти с тежка хемофилия В във фаза III клинични проучвания и в едно разширено проучване. Общият брой дни с експозиция е бил 17 080 с медиана 100 (диапазон 1-351) дни с експозиция на пациент.

В Таблица 2 по-долу нежеланите реакции са представени в съответствие със системно-органната класификация по MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщавани за ALPROLIX в клинични проучвания

| Системо-органен клас по MedDRA | Нежелани реакции | Категория по отношение на честотата |
|--|---|-------------------------------------|
| Нарушения на метаболизма и храненето | Понижен апетит | Нечести |
| Нарушения на нервната система | Главоболие Замаяност Дисгеузия | Чести Нечести Нечести |
| Сърдечни нарушения | Палпитации | Нечести |
| Съдови нарушения | Хипотония | Нечести |
| Стомашно-чревни нарушения | Орална парестезия Лош дъх | Чести Нечести |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Обструктивна уропатия Хематурия Бъбречна колика | Чести Нечести Нечести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Умора Болка на мястото на инфузия | Нечести Нечести |

Постмаркетингов опит

При постмаркетинговия опит се наблюдава развитие на инхибитор на FIX и свръхчувствителност (включително анафилаксия).

Педиатрична популация

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да са подобни на тези при възрастни. За обхвата на данните за безопасност и възрастовите характеристики при деца вижте точка 5.1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ефектите на по-високи от препоръчителните дози ALPROLIX не са определени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, кръвен коагулационен фактор IX, АТС код: B02BD04

Механизъм на действие

Фактор IX е едноверижен гликопротеин с молекулна маса приблизително 68 000 далтона, Той е витамин К-зависим коагулационен фактор. Фактор IX се активира от фактор XIa от вътрешния път на коагулация и от комплекса фактор VII/тъканен фактор от външния път. Активираният фактор IX, в комбинация с активирания фактор VIII, активира фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Хемофилия В представлява свързано с X-хромозомата наследствено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на понижени нива на фактор IX и води до кървене в стави, мускули или вътрешни органи, спонтанно или в резултат на случайна или хирургична травма. Чрез заместителната терапия плазменото ниво на фактор IX се повишава, като по този начин временно се коригира недостига на фактора и склонността към кървене.

ALPROLIX (ефтренонаког алфа) е дългодействащ, изцяло рекомбинантен, фузионен протеин, състоящ се от човешки коагулационен фактор IX, ковалентно свързан с Fc домена на човешки имуноглобулин G1, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Fc областта на човешкия имуноглобулин G1 се свързва с неонаталния Fc рецептор. Този рецептор е експресиран през целия живот като част от естествен път, предпазващ имуноглобулините от лизозомно разрушаване посредством връщането на тези протеини обратно в кръвообращението, което води до дългия им плазмен полуживот.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на ALPROLIX са оценени в 2 многонационални, открити основни проучвания; проучване фаза 3, наричано проучване I, и проучване фаза 3 при педиатрични пациенти, наричано проучване II (вж. Педиатрична популация).

В проучване I са сравнени ефикасността на всяка от 2 профилактични схеми на лечение (с фиксиран седмичен интервал и индивидуализиран интервал) спрямо тази на лечение при нужда. В проучването са включени общо 123 лекувани преди това пациенти от мъжки пол (на възраст от 12 до 71 години) с тежка хемофилия В ($\leq 2\%$ активност на ендогенния FIX). Всички пациенти са получили лечение с ALPROLIX и са проследени до 77 седмици.

В рамките с фиксиран седмичен интервал пациентите са получавали ALPROLIX за рутинна профилактика с начална доза 50 IU/kg. В рамките с индивидуализиран интервал пациентите са получавали ALPROLIX за рутинна профилактика, като фиксирана доза от 100 IU/kg, с начален интервал на прилагане един път на 10 дни. Освен това, в проучване I е оценена хемостатичната ефикасност при лечение на епизоди на кървене и е определена хемостатичната ефикасност по време на периперативно лечение при пациенти, подложени на големи хирургични интервенции.

Профилактика с фиксиран седмичен интервал и с индивидуализиран интервал:

За оценените пациенти, включени в рамките за профилактика с фиксиран седмичен интервал на проучване I, медианата на седмичната доза е била 45,17 IU/kg (интерквартилен диапазон 38,1-53,7). За оценените пациенти, включени в рамките за профилактика с индивидуализиран интервал на проучване I, медианата на интервала е била 12,53 дни (интерквартилен диапазон 10,4-13,4).

Медианата на годишната честота на кървене (Annualised Bleeding Rates, ABR) при оценените за ефикасност пациенти е била 2,95 (интерквартилен диапазон 1,01-4,35) за пациентите на профилактика с фиксиран седмичен интервал, 1,38 (интерквартилен диапазон 0,00-3,43) за пациентите с индивидуализиран интервал и 17,69 (интерквартилен диапазон 10,77-23,24) за пациентите на лечение при нужда. Не е имало епизоди на кървене при 42% от пациентите, докато

са били на индивидуализирана профилактика, и при 23,0% от пациентите, докато са били на ежеседмична профилактика. Процентът на пациентите с ≥ 1 таргетна става на изходно ниво е бил по-нисък при профилактиката с индивидуализиран интервал, отколкото при ежеседмичната профилактика (съответно 27,6% и 57,1%).

Трябва да се отбележи, че АВР не може да се сравнява между различните концентрации на фактора и между различни клинични проучвания.

Лечение на кървене: От 636 събития на кървене, наблюдавани по време на проучване I, 90,4% са били овладени с 1 инжекция и общо 97,3% - с 2 или по-малко инжекции. Медианата на средната доза за инжекция за лечение на епизод на кървене е била 46,07 (интерквартилен диапазон 32,86-57,03) IU/kg. Медианата на общата доза за лечение на епизод на кървене е била 51,47 IU/kg (интерквартилен диапазон 35,21-61,73) в рамото за ежеседмична профилактика, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) в рамото за профилактика с индивидуализиран интервал и 46,58 IU/kg (33,33-59,41) в рамото на лечение при нужда.

Педиатрична популация

В проучване II са били включени общо 30 лекувани преди това педиатрични пациенти от мъжки пол с тежка хемофилия B ($\leq 2\%$ активност на ендогенен FIX). Пациентите са били на възраст под 12 години (15 са били на възраст < 6 години и 15 са били на възраст 6 до < 12 години). Всички пациенти са получили лечение с ALPROLIX и са проследени до 52 седмици.

Всичките 30 пациенти са били лекувани с ALPROLIX с индивидуализирана профилактична схема на прилагане, започваща с 50-60 IU/kg на всеки 7 дни, с коригиране на дозата до максимум 100 IU/kg, и интервал на прилагане до минимум един път седмично и максимум два пъти седмично.

Индивидуализирана схема за профилактика:

Медианата на средната седмична доза ALPROLIX е била 59,40 IU/kg (интерквартилен диапазон 52,95 до 64,78 IU/kg) за пациенти на възраст < 6 години и 57,78 IU/kg (интерквартилен диапазон 51,67 до 65,01 IU/kg) за пациенти на възраст 6 до < 12 години. Медианата на общия интервал на прилагане е била 6,99 дни (интерквартилен диапазон, 6,94 до 7,03), без разлика в медианата на интервала на прилагане между възрастовите кохорти. С изключение на един пациент, чиято последна предписана доза е била 100 IU/kg на 5 дни, предписаните дози на останалите 29 пациенти са били до 70 IU/kg на 7 дни. Не е имало периоди на кървене при 33% от педиатричните пациенти.

Медианата на годишната честота на кървене при оценените за ефикасност пациенти на възраст < 12 години е била 1,97 (интерквартилен диапазон 0,00-3,13).

Лечение на епизоди на кървене: От 60 събития на кървене, наблюдавани по време на проучване II, 75% са били овладени с 1 инжекция и общо 91,7% от епизодите на кървене - с 2 или по-малко инжекции. Медианата на средната доза на инжекция за лечение на епизод на кървене е била 63,51 (интерквартилен диапазон 48,92-99,44) IU/kg. Медианата на общата доза за лечение на епизод на кървене е била 68,22 IU/kg (интерквартилен диапазон 50,89-126,19).

Периоперативно лечение (хирургична профилактика):

В проучване I и в едно разширено проучване са извършени и оценени общо 29 големи хирургични интервенции при 19 пациенти (17 възрастни, 1 юноша и 1 педиатричен пациент < 12 -годишна възраст). От 29 големи операции, при 24 операции (82,8%) е била необходима еднократна предоперативна доза, за да се поддържа хемостазата по време на операцията. Медианата на средната доза за инжекция за поддържане на хемостаза по време на операцията е била 94,7 IU/kg

(диапазон: 49 до 152 IU/kg). Общата доза в деня на операцията е била в диапазон от 51 до 318 IU/kg, а общата дневна доза в 14-дневния периоперативен период е варирала от 60 до 1 947 IU/kg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания с ALPROLIX са били проведени при лекувани преди това пациенти с тежка хемофилия В. Данните, представени в тази точка, са получени с използване на едноетапен коагулационни тест с aPTT реагент на основата на силициев диоксид, калибриран спрямо стандартите за фактор IX в плазмата.

Фармакокинетичните свойства са оценени при 22 пациенти (≥ 19 години), получаващи ALPROLIX (rFIXFc). След период на очистване най-малко 120 часа (5 дни), пациентите са получили единична доза от 50 IU/kg ALPROLIX. Взети са проби за определяне на фармакокинетичните свойства преди прилагане на дозата и след това - в 11 времеви точки до 240 часа (10 дни) след прилагане на дозата. Фармакокинетичните показатели при некомпартиментния анализ след прилагане на дозата от 50 IU/kg ALPROLIX са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Фармакокинетични показатели на ALPROLIX (доза 50 IU/kg)

| Фармакокинетични показатели ¹ | ALPROLIX (95% ДИ) |
|---|-------------------------|
| | N=22 |
| Инкрементно възстановяване (IU/dl на IU/kg) | 0,92 (0,77-1,10) |
| AUC/Доза (IU*ч/dl на IU/kg) | 31,58 (28,46-35,05) |
| C _{max} (IU/dl) | 46,10 (38,56-55,11) |
| CL (ml/ч/kg) | 3,17 (2,85-3,51) |
| t _{1/2} (ч) | 77,60 (70,05-85,95) |
| t _{1/2α} (ч) ² | 5,03 (3,20-7,89) |
| t _{1/2β} (ч) ² | 82,12 (71,39-94,46) |
| MRT (ч) | 95,82 (88,44-106,21) |
| V _{ss} (ml/kg) | 303,4 (275,1-334,6) |
| Време до 1% (дни) ² | 11,22 (10,20-12,35) |

¹ Фармакокинетичните показатели са представени като средни геометрични стойности (95% ДИ)

² Тези фармакокинетични показатели са получени от компартиментния анализ

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; C_{max} = максимална активност; AUC = площ под кривата активност на FIX/време; t_{1/2} = терминален полуживот; t_{1/2α} = полуживот на разпределение; t_{1/2β} = елиминационен полуживот; CL = клирънс; V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние; MRT = средно време на престой.

Елиминационният полуживот на ALPROLIX (82 часа) се повлиява от Fc региона, за който при животински модели е показано, че е медиран от цикличните пътища на неонаталните Fc рецептори.

Разработен е популационен фармакокинетичен модел въз основа на данните за активността на FIX от 161 участници от всички възрасти (2 до 76-годишна възраст) с тегло между 12,5 kg до 186,7 kg в три клинични проучвания (12 пациенти в проучване фаза 1/2а, 123 пациенти в проучване I и 26 пациенти в проучване II). Изчисленият клирънс (CL) на ALPROLIX за типичен възрастен с тегло 70 kg е 2,30 dl/h и обемът на разпределение в стационарно състояние на ALPROLIX е съответно 194,8 dl. Наблюдаваният профил на средно (SD) време на активност след приложение на единична доза ALPROLIX при пациенти с тежка хемофилия B е показан по-долу (вж. Таблица 4).

Таблица 4: Наблюдавана средна (SD) активност на FIX [IU/dl] след приложение на единична доза ALPROLIX¹ при пациенти ≥12-годишна възраст

| Доза (IU/kg) | 10 мин | 1 ч | 3 ч | 6 ч | 24 ч | 48 ч | 96 ч | 144 ч | 168 ч | 192 ч | 240 ч | 288 ч |
|--------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| 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) | NA |
| 100 | 112 (24) | NA | 77,1 (12,8) | NA | 36,7 (8,0) | 21,8 (4,8) | 10,1 (2,6) | NA | 4,81 (1,67) | NA | 2,86 (0,98) | 2,30 (0,94) |

¹ Вижте точка 4.2; NA: няма налични данни

Педиатрична популация

Фармакокинетичните показатели на ALPROLIX са определени при юноши в проучване I (проби за определяне на фармакокинетичните свойства са взети преди прилагане на дозата, последвано от оценяване в множество времеви точки до 336 часа (14 дни) след прилагане на дозата) и при деца в проучване II (проби за определяне на фармакокинетичните свойства са взети преди прилагане на дозата, последвано от оценяване в 7 времеви точки до 168 часа (7 дни) след прилагане на дозата). В Таблица 5 са представени фармакокинетичните показатели, изчислени от педиатричните данни от 35 пациенти под 18-годишна възраст.

Таблица 5: Сравнение на ФК показатели на ALPROLIX (rFIXFc) по възрастови групи

| ФК показатели ¹ | Проучване II | | Проучване I |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | <6 години (2, 4) | 6 до <12 години (6, 10) | 12 до <18 години (12, 17) |
| | N = 11 | N = 13 | N = 11 |
| IR (IU/dl на IU/kg) | 0,5989 (0,5152, 0,6752) | 0,7170 (0,6115, 0,8407) | 0,8470 (0,6767, 1,0600) |
| AUC/Доза (IU*ч/dl kd IU/kg) | 22,71 (20,32, 25,38) | 28,53 (24,47, 33,27) | 29,50 (25,13, 34,63) |
| t _{1/2} (ч) | 66,49 (55,86, 79,14) | 70,34 (60,95, 81,17) | 82,22 (72,30, 93,50) |
| MRT (ч) | 83,65 (71,76, 97,51) | 82,46 (72,65, 93,60) | 93,46 (81,77, 106,81) |
| CL (ml/ч/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) |

¹ ФК показатели, получени от еднокомпартиментен анализ са представени като средни геометрични стойности (95% ДИ)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; IR = инкрементно възстановяване; AUC = площ под кривата активност на FIX/време; t_{1/2} = терминален полуживот; MRT = средно време на престой; CL = клирънс V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на тест за тромбогенност при зайци (модел на стаза на Wessler) и проучванията за токсичност при многократно прилагане (които са включвали оценяване на локална токсичност, мъжки репродуктивни органи и електрокардиографски показатели) при плъхове и маймуни. Не са провеждани проучвания за изследване на генотоксичност, карциногенност, репродуктивна токсичност или токсичност за ембрио-феталното развитие. В проучване за преминаване през плацентата е доказано, че ALPROLIX преминава в малки количества през плацентата при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза

L-хистидин

Манитол

Полисорбат 20

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Разтворител

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използва само предоставеният инфузионен набор, тъй като е възможно лечението да се окаже неуспешно вследствие на адсорбция на коагулационен фактор IX по вътрешните повърхности на някои инжекционни пособия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

В рамките на срока на годност продуктът може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период, не по-дълъг от 6 месеца. Датата, на която продуктът се изважда от хладилника, трябва да се запише на картонената опаковка. След съхранение на стайна температура продуктът не може да се върне в хладилника. Продуктът не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, отпечатан на флакона, или шест месеца след изваждане на картонената опаковка от хладилника, което настъпи по-рано.

След разтваряне

Химична и физична стабилност е доказана за 6 часа, когато се съхранява на стайна температура (до 30°C). Ако продуктът не се използва в рамките на 6 часа, той трябва да се изхвърли. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разтваряне. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Предпазвайте продукта от директна слънчева светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение

Всяка опаковка съдържа:

- прах във флакон от стъкло тип 1, със запушалка от хлоробутилова гума
- 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1, със запушалка на бутало от хлоробутилова гума
- стъбло на буталото
- стерилен адаптер за флакон, за разтваряне
- стерилен инфузионен набор
- тампон(и) със спирт
- пластир(и)
- марлена(и) подложка(и)

Опаковка по 1.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът за инжекция във всеки флакон трябва да се разтвори с предоставения разтворител (разтвор на натриев хлорид) от предварително напълнената спринцовка с помощта на стерилния адаптер за флакон, за разтваряне.

Флаконът трябва да се завърти внимателно до разтварянето на цялото количество прах.

Вижте листовката за допълнителна информация за разтваряне и приложение.

Разтворът трябва да бъде прозрачен до леко опалесцентен и безцветен. Разтвореният лекарствен продукт трябва да се огледа за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Разтвори, които са мътни или имат утайка, не трябва да се използват.

Този продукт е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 май 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709-4627
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен за освобождаване на партидите

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
11276 Stockholm
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Праx: 250 IU ефтренонаког алфа (прибл. 50 IU/ml след разтваряне),

Праx: 500 IU ефтренонаког алфа (прибл. 100 IU/ml след разтваряне)

Праx: 1000 IU ефтренонаког алфа (прибл. 200 IU/ml след разтваряне)

Праx: 2000 IU ефтренонаког алфа (прибл. 400 IU/ml след разтваряне)

Праx: 3000 IU ефтренонаког алфа (прибл. 600 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Праx:

захароза, L-хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител:

натриев хлорид

вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 набор за инфузия, 2 тампона със спирт, 2 пластира, 1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

При сканиране на QR кода със смартфон или през уебсайта може да се види видео с инструкции за приготвянето и приложението на ALPROLIX.

Да се включи QR код + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 6 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 6 месеца. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALPROLIX 250 IU прах за инжекция

ALPROLIX 500 IU прах за инжекция

ALPROLIX 1000 IU прах за инжекция

ALPROLIX 2000 IU прах за инжекция

ALPROLIX 3000 IU прах за инжекция

ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за ALPROLIX
натриев хлорид
вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa) рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ALPROLIX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ALPROLIX
3. Как да използвате ALPROLIX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ALPROLIX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за приготвяне и приложение

1. Какво представлява ALPROLIX и за какво се използва

ALPROLIX съдържа активното вещество ефтренонаког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин. Фактор IX е протеин, произвеждан естествено в организма, необходим, за да може кръвта да образува съсиреци и кръвенето да спира.

ALPROLIX е лекарство, което се използва за лечение и профилактика на кръвене във всички възрастови групи пациенти с хемофилия В (наследствено нарушение на кръвосъсирването, причинено от недостиг на фактор IX).

ALPROLIX се приготвя посредством рекомбинантна технология без добавяне на никакви компоненти от човешки или животински произход в производствения процес.

Как действа ALPROLIX

При пациенти с хемофилия В, фактор IX липсва или не функционира добре. ALPROLIX се използва за заместване на липсващия или недостатъчен фактор IX. ALPROLIX повишава нивото на фактор IX в кръвта и временно коригира склонността към кървене. Fc фузионният протеин в ALPROLIX удължава времето на действие на лекарството.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ALPROLIX

Не използвайте ALPROLIX:

- ако сте алергични към ефтренонаког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате ALPROLIX.

- Съществува малък риск да получите анафилактична реакция (тежка, внезапна алергична реакция) към ALPROLIX. Признаците на алергичните реакции може да включват сърбеж по цялото тяло, уртикария, стягане в гърдите, затруднено дишане и ниско кръвно налягане. Ако настъпи някой от тези симптоми, прекратете веднага инжектирането и се свържете с Вашия лекар.
- Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че кървенето Ви не е под контрол с дозата, която получавате, тъй като за това може да има няколко причини. Например образуването на антитела (известни и като инхибитори) към фактор IX е известно усложнение, което може да възникне по време на лечение на хемофилия В. Антителата пречат на лекарството да действа добре. Това ще бъде проверено от Вашия лекар. Не увеличавайте общата доза ALPROLIX, за да контролирате кървенето си, без да сте говорили с Вашия лекар.

Пациенти с инхибитори на фактор IX може да са с повишен риск от анафилаксия по време на бъдещо лечение с фактор IX. Ето защо, ако получите алергични реакции, като тези, описани по-горе, трябва да бъдете изследвани за наличие на инхибитори.

Съдържащите фактор IX продукти могат да увеличат риска от образуване на нежелани кръвни съсиреци, особено ако имате рискови фактори за това. Симптоми на възможен нежелан кръвен съсирек могат да включват: болка и/или болезненост по продължение на вена, неочаквано подуване на ръка или крак, или внезапен задух, или затруднено дишане.

Усложнения, свързани с катетър

Ако Ви е необходим централен венозен катетър (ЦВК), трябва да се има предвид рискът от усложнения, свързани с ЦВК, включително локални инфекции, наличие на бактерии в кръвта и кръвни съсиреци на мястото на катетъра.

Документиране

Строго се препоръчва всеки път, когато се прилага ALPROLIX, името и партидният номер на продукта да се записват.

Други лекарства и ALPROLIX

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ALPROLIX не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

ALPROLIX съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 6,4 mg натрий на флакон след приготвяне. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да използвате ALPROLIX

Лечението с ALPROLIX ще бъде започнато от лекар, който има опит в грижата за пациенти с хемофилия. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар (вижте точка 7). Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ALPROLIX се прилага като инжекция във вена. Вие или някой друг може да приложи ALPROLIX след като получи подходящо обучение. Вашият лекар ще вземе решение за дозата ALPROLIX (в международни единици или "IU"), която ще Ви бъде прилагана. Дозата ще зависи от индивидуалните Ви нужди от фактор IX- заместваща терапия и от това дали продуктът се използва за профилактика или за лечение на кървене. Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че кървенето Ви не е под контрол с дозата, която получавате.

Колко често се нуждаете от инжекция ще зависи от това колко добре действа ALPROLIX при Вас. Вашият лекар ще проведе подходящи лабораторни изследвания, за да се увери, че имате достатъчни нива на фактор IX в кръвта си.

Лечение на кървене

Дозата ALPROLIX се изчислява в зависимост от телесното Ви тегло и нивата на фактор IX, които трябва да се постигнат. Целевите нива на фактор IX ще зависят от тежестта и мястото на кървене.

Профилактика на кървене

Ако използвате ALPROLIX за профилактика на кървене, Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас.

Обичайната доза ALPROLIX е 50 IU на килограм телесно тегло, прилагана един път седмично или 100 IU на килограм телесно тегло, прилагана един път на 10 дни. Дозата или интервалът може да се коригират от Вашия лекар. При някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали на прилагане или по-високи дози.

Употреба при деца и юноши

ALPROLIX може да се използва при деца и юноши на всякаква възраст. При деца под 12-годишна възраст може да са нужни по-високи дози или по-чести инжекции и обичайната доза е 50 до 60 IU на килограм телесно тегло, прилагани един път на 7 дни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ALPROLIX

Кажете на Вашия лекар възможно най-скоро. Трябва винаги да използвате ALPROLIX точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате ALPROLIX

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приложете Вашата доза веднага щом се сетите и след това продължете по обичайната схема на прилагане. Ако не сте сигурни какво да правите, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на ALPROLIX

Не спирайте употребата на ALPROLIX, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако спрете да използвате ALPROLIX, може вече да не сте защитени от кървене или налично в момента кървене може да не спре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако възникнат тежки, внезапни алергични реакции (анафилактична реакция), инжектирането трябва веднага да се прекрати. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, ако усетите някой от следните симптоми на алергични реакции: подуване на лицето, обрив, сърбеж по цялото тяло, уртикария, стягане в гърдите, затруднено дишане, парене и смъдене на мястото на инжектиране, втрисане, зачервяване, главоболие, общо неразположение, гадене, неспокойствие, ускорен пулс и ниско кръвно налягане.

При това лекарство могат да възникнат следните нежелани реакции:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души): главоболие, скованост или изтръпване на устата, болка в кръста и в хълбока (страничната част на тялото, от ребрата до ханша) с кръв в урината (обструктивна уропатия).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души): замаяност, лош дъх, чувство на умора, болка на мястото на инжектиране, ускорен пулс, кръв в урината (хематурия), болка в кръста и хълбока (бъбречна колика), ниско кръвно налягане и понижен апетит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ALPROLIX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Има възможност ALPROLIX да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период не повече от 6 месеца. Моля, запишете на картонената опаковка датата, на която ALPROLIX е извадена от хладилника и е оставена на стайна температура. След съхранение на стайна температура продуктът не трябва да се поставя отново в хладилник.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на картонената опаковка и на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Не използвайте това лекарство, ако е съхранявано на стайна температура за повече от 6 месеца.

След като сте приготвили ALPROLIX, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не можете да използвате приготвения разтвор ALPROLIX незабавно, той трябва да се използва в рамките на 6 часа, когато се съхранява на стайна температура. Не слагайте разтвора в хладилник, след като го пригответе. Пазете разтвора от директна слънчева светлина.

Приготвеният разтвор трябва да бъде прозрачен до леко опалесцентен и безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или съдържа видими частици.

Този продукт е само за еднократна употреба.

Изхвърляйте неизползвания разтвор по подходящ начин. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ALPROLIX

Прах:

- Активното вещество е ефтренаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин) Всеки флакон ALPROLIX номинално съдържа 250, 500, 1 000, 2 000 или 3 000 IU ефтренаког алфа.
- Другите съставки са: захароза, L-хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид и хлороводородна киселина. Ако сте на диета с контролиран прием на натрий, вижте точка 2.

Разтворител:

5 ml натриев хлорид и вода за инжекции

Как изглежда ALPROLIX и какво съдържа опаковката

ALPROLIX се предоставя под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът е бял до почти бял прах или компактна маса. Разтворителят, предоставен за приготвяне на

инжекционния разтвор, е прозрачен, безцветен разтвор. След приготвяне разтворът за инжектиране е прозрачен до леко опалесцентен и безцветен.

Всяка опаковка ALPROLIX съдържа 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 инфузионен набор, 2 тампона със спирт, 2 лепенки и 1 марля.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o UAB CentralPharma Communications
Tel: +370 5 2430444
e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

България

Суидиш Орфан Биовитрум
Клон България ООД
Тел.: +359 2437 4997
e-mail: mail.bg@sobi.com

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236
e-mail: mail.cz@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe
Tel: +36 1 998 99 47
e-mail: mail.hu@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 55066760
e-mail: mail.de@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o CentralPharma Communications OÜ
Tel. +372 6 015 540
e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00
e-mail: mail.no@sobi.com

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.
Tel. + 30 210 7264067
e-mail: info.greece@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL
Tél: +33 1 85 78 03 40
e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna
Podružnica Zagreb
Tel: +385 1777 6836
e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Τηλ: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
c/o CentralPharma Communications SIA
Tel. +371 67 450 497
e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +43 1 253 91 5584
e-mail: mail.de@sobi.com

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w
Polsce
Tel: +482 2206 9863
e-mail: mail.pl@sobi.com

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L
Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala
Bucuresti
Tel: +403 1229 5196
e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v
Sloveniji
Tel: +386 1 828 0538
e-mail: mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +421 2 3211 1540
e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Puh/Tel: +358 201 558 840
e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: +46 8 697 20 00
e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

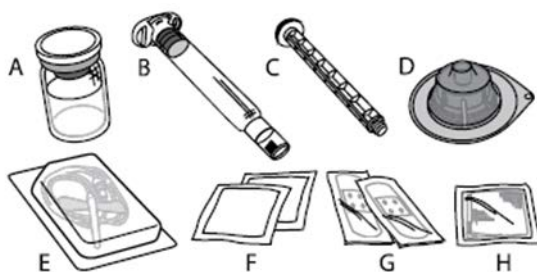
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Моля, обърнете листовката за точка 7. Инструкции за приготвяне и приложение

7. Инструкции за приготвяне и приложение

Процедурата по-долу описва приготвянето и приложението на ALPROLIX.

ALPROLIX се прилага като интравенозна (i.v.) инжекция след разтваряне на праха за инжекция с разтворителя, предоставен в предварително напълнената спринцовка. Опаковката на ALPROLIX съдържа:



- A) 1 флакон с прах
- B) 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка
- C) 1 стъбло на буталото
- D) 1 адаптер за флакон
- E) 1 инфузионен набор
- F) 2 тампона със спирт
- G) 2 лепенки
- H) 1 марля

ALPROLIX не трябва да се смесва с други инжекционни или инфузионни разтвори.

Измийте ръцете си, преди да отворите опаковката.

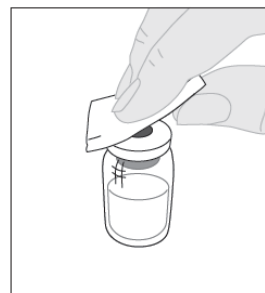
Приготвяне:

1. Проверете името и активността, посочени върху опаковката, за да се уверите, че тя съдържа правилното лекарство. Проверете срока на годност върху картонената опаковка на ALPROLIX. Не използвайте лекарството, ако срокът на годност е изтекъл.
2. Ако ALPROLIX е съхраняван в хладилник, оставете флакона с ALPROLIX (A) и спринцовката с разтворител (B) да достигнат стайна температура преди употреба. Не използвайте външно нагриване.

3. Поставете флакона на чиста равна повърхност. Отстранете пластмасовото отчупващо се капаче от флакона с ALPROLIX.

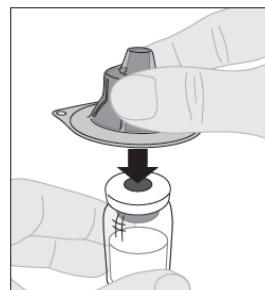


4. Избършете горната част на флакона с един от тампоните със спирт (F) от опаковката и оставете да изсъхне на въздух. Не докосвайте горната част на флакона и не допускайте нищо друго да се докосва до нея, след като е била изчистена.

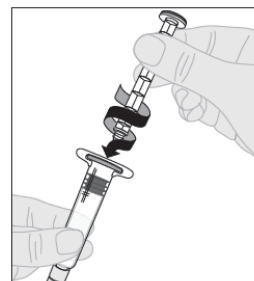


5. Отлепете предпазното хартиено покритие на прозрачния пластмасов адаптер за флакон (D). Не отделяйте адаптера от предпазната му капачка. Не докосвайте вътрешната страна на опаковката с адаптер за флакон.

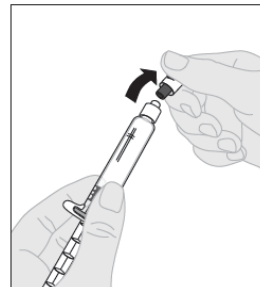
6. Без да вадите адаптера за флакон от предпазната му капачка го поставете точно върху горната част на флакона. Натиснете силно, докато адаптерът щракне на място върху флакона, а шипът на адаптера проникне през запушалката на флакона.



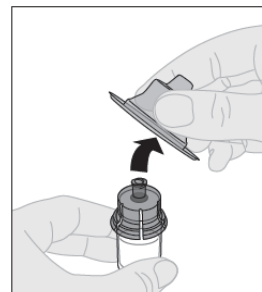
7. Прикрепете стъблото на буталото (C) към спринцовката с разтворител, като поставите върха на стъблото на буталото в отвора на буталото в спринцовката. Завъртете добре стъблото на буталото по посока на часовниковата стрелка, докато се закрепят стабилно за буталото в спринцовката.



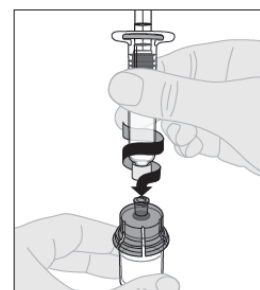
8. Отчупете бялата пластмасова защитена от отваряне капачка от спринцовката с разтворител, като я прегънете при перфорациите, докато се отчупи. Оставете капачката настрана, като я поставите с горната част надолу върху равна повърхност. Не докосвайте вътрешната страна на капачката или върха на спринцовката.



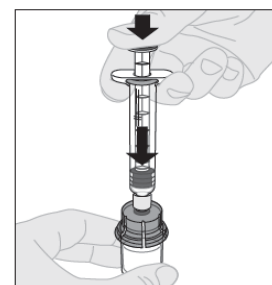
9. Отстранете предпазната капачка от адаптера и я изхвърлете.



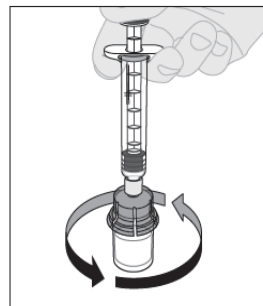
10. Свържете спринцовката с разтворител към адаптера за флакон, като поставите върха на спринцовката в отвора на адаптера. Натиснете силно и завъртете спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато се свърже стабилно.



11. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате цялото количество разтворител във флакона с ALPROLIX.

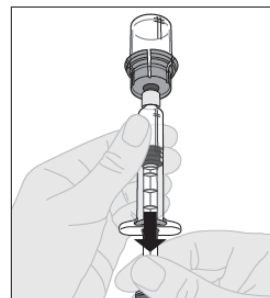


12. Докато спринцовката все още е свързана с адаптера и буталото е натиснато надолу, завъртете внимателно флакона, докато прахът се разтвори. Не разклащайте.

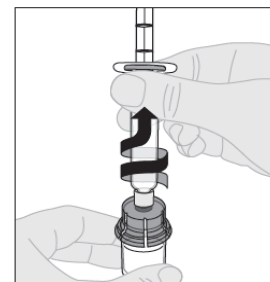


13. Готовият разтвор трябва да се огледа преди приложение. Разтворът трябва да изглежда прозрачен до леко опалесцентен и безцветен. Не използвайте разтвора, ако е мътен или съдържа видими частици.

14. След като се уверите, че буталото на спринцовката все още е натиснато докрай, обърнете флакона. Издърпайте бавно буталото, за да изтеглите обратно в спринцовката цялото количество разтвор през адаптера за флакон.



15. Отделете спринцовката от адаптера за флакон, като внимателно изтеглите и завъртете флакона обратно на часовниковата стрелка.



Забележка: Ако използвате повече от един флакон ALPROLIX на инжекция, всеки флакон трябва да се приготви отделно в съответствие с предходните инструкции (стъпки от 1 до 13), а спринцовката с разтворител трябва да се отдели като адаптерът за флакон остане на място. За да се изтегли обратно приготвеното съдържание от всеки от отделните флакони, може да се използва една голяма луер лок спринцовка.

16. Изхвърлете флакона и адаптера.

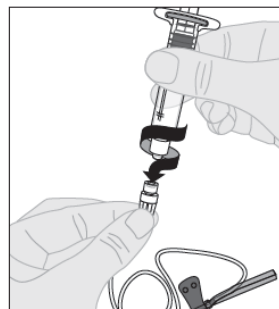
Забележка: Ако разтворът няма да се използва веднага, капачката на спринцовката трябва внимателно да се постави отново на върха на спринцовката. Не докосвайте върха на спринцовката или вътрешната страна на капачката.

След приготвяне ALPROLIX може да се съхранява на стайна температура до 6 часа преди приложение. След това време приготвеният разтвор на ALPROLIX трябва да се изхвърли. Да се пази от директна слънчева светлина.

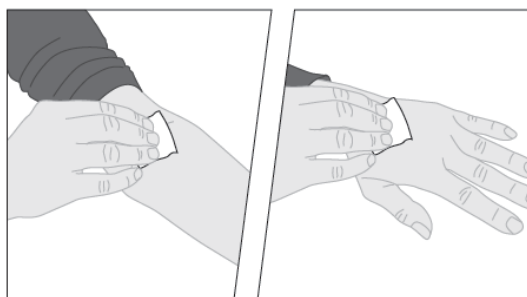
Прилагане (интравенозна инжекция):

ALPROLIX трябва да се прилага с помощта на предоставената в тази опаковка инжекционен набор (E).

1. Отворете опаковката на инжекционния набор и махнете капачката от края на тръбичката. Прикрепете спринцовката с приготвения разтвор ALPROLIX към края на тръбичката на инжекционния набор като завъртите по посока на часовниковата стрелка.

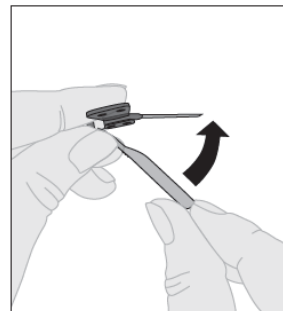


2. Ако е необходимо, поставете турникет и подгответе мястото на инжектиране, като почистите добре кожата с другия тампон със спирт, предоставен в опаковката.



3. Отстранете въздуха в тръбичката на инжекционния набор, като бавно натиснете буталото, докато течността достигне иглата на инжекционния набор. Не изтласквайте разтвор през иглата. Отстранете прозрачното пластмасово предпазно капаче от иглата.
4. Въведете иглата на инжекционния набор във вена, според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра, и махнете турникета. Ако предпочитате, можете да използвате една от лепенките (G), предоставени в опаковката, за да фиксирате пластмасовите крилца на иглата на мястото на инжектиране. Приготвеният продукт трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Вашият лекар може да промени препоръчителната скорост на инжектиране, за да направи приложението по-комфортно за Вас.

5. След като приключите с инжектирането и извадите иглата, трябва да прегънете предпазителя на иглата и да го притиснете така, че да щракне върху иглата.



6. Моля, изхвърлете използваната игла, неизползваният разтвор, спринцовката и празният флакон по безопасен начин в подходящ контейнер за медицински отпадъци, тъй като тези материали могат да наранят други хора, ако не се изхвърлят правилно. Не използвайте повторно материалите.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ефтренаког алфа, научните заключения на СНМР са, както следва:

След оценка на наличните данни, притежателят на разрешението за употреба потвърждава сигнала за свръхчувствителност и следователно актуализира точки 4.4 и 4.8 от КХП.

Свръхчувствителността е добре известна нежелана реакция във връзка с лечение с коагулационни фактори, като анафилаксията представлява най-тежката форма на реакция на свръхчувствителност.

СНМР се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ефтренаког алфа СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи ефтренаког алфа, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

СНМР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.