

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALPROLIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ALPROLIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 250 RÜ alfaeftrenonakogi (*eftrenonacogum alfa*). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml süstelahust ligikaudu 50 RÜ alfaeftrenonakogi.

ALPROLIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 500 RÜ alfaeftrenonakogi (*eftrenonacogum alfa*). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml süstelahust ligikaudu 100 RÜ alfaeftrenonakogi.

ALPROLIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 1000 RÜ alfaeftrenonakogi (*eftrenonacogum alfa*). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml süstelahust ligikaudu 200 RÜ alfaeftrenonakogi.

ALPROLIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 2000 RÜ alfaeftrenonakogi (*eftrenonacogum alfa*). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml süstelahust ligikaudu 400 RÜ alfaeftrenonakogi.

ALPROLIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 3000 RÜ alfaeftrenonakogi (*eftrenonacogum alfa*). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml süstelahust ligikaudu 600 RÜ alfaeftrenonakogi.

Potentsus (rahvusvahelised ühikud) määratakse Euroopa farmakopöa üheastmelise koagulatsioonitestiga *in-house* standardi suhtes, mille puhul lähtutakse MTO faktorile IX rakenduvast standardist. ALPROLIX'i spetsiifiline aktiivsus on 55...84 RÜ/mg valgu kohta.

Alfaeftrenonakog [rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor, Fc fusioonvalk (rFIXFc)] koosneb 867 aminohapest. See on kõrge puhtusastmega preparaat, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil inimese embrüonaalse neeru (HEK) rakuliinis ilma mistahes lisa eksogeense inim- või loompäritolu valguta rakkude kultiveerimisel, puhastamisel ega lõplikus ravimvormis.

Teadaolevat toimet omav aine:

0,3 mmol (6,4 mg) naatriumi viaali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: lüofiliseeritud, valge kuni valkjas pulber või kämp.

Lahusti: lahus on läbipaistev kuni värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuse ravi ja profülaktika B-hemofiiliaga (IX hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel.

ALPROLIX sobib kasutamiseks kõigis vanuserühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib teostada ainult hemofiilia ravis kogenenud arsti järelevalve all.

Eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid

ALPROLIX'i ohutus ja efektiivsus eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Raviseire

Ravi jooksul on soovitatav jooksvalt hinnata IX faktori tasemeid, kuna see aitab määrata kordussüstide annuseid ja manustamissagedust. Erinevate patsientide ravivastus IX faktorile võib olla erinev (erinevad poolväärtusajad ja taastumised). Ala- või ülekaalulistel patsientidel võib osutada vajalikuks kehakaalul põhinevate annuste kohandamine. Mahukate kirurgiliste operatsioonide puhul on eriti oluline asendusravi täpne seire, koagulatsioonianalüüs (IX faktori aktiivsus plasmas) on sel puhul asendamatu.

Patsientide vereproovides IX faktori aktiivsuse määramiseks *in vitro* tromboplastiiniajal (aPTT) põhineva üheastmelise koagulatsioonitesti kasutamisel võib IX faktori aktiivsust plasmas oluliselt mõjutada nii aPTT reagenti tüüp kui ka analüüsimisel kasutatud referentsstandard. See on eriti oluline laboratooriumi ja/või analüüsis kasutatavate reagentide vahetamisel.

Kaoliinipõhist aPTT reagenti kasutatavate üheastmeliste koagulatsioonitestide mõõtmistulemustes on aktiivsustase tõenäoliselt alahinnatud.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus sõltuvad IX faktori puudulikkuse raskusastmest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Rekombinantse faktor IX Fc manustatud ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis lähtub ajakohasest MTO poolt IX faktorit sisaldavatele ravimitele kehtivast standardist. IX faktori

plasmaaktiivsust väljendatakse protsendina (normaalse inimplasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (IX faktori plasmasisalduse rahvusvahelise standardi suhtes).

Rekombinantse faktor IX Fc aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub sama IX faktori kogusega ühes ml normaalses inimplasma.

Vajaduspõhine ravi

Faktor IX Fc vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 RÜ IX faktorit kg kehakaalu kohta tõstab IX faktori aktiivsust plasmas võrreldes normaalse aktiivsusega 1% (RÜ/dl) võrra. Vajaliku annuse määramisel kasutatakse järgmist valemit.

Vajalike ühikute arv = kehakaal (kg) x soovitud IX faktori tõus (%) (RÜ/dl) x {tähteldatud taastumise pöördväärtus} (RÜ/kg RÜ/dl kohta).

Manustatava koguse ja manustamissageduse määramisel peab alati lähtuma iga individuaalse juhtumi kliinilisest efektiivsusest. Kui veritsuse peatamiseks tuleb manustada korduvannus, peab arvestama ALPROLIX'i pikenenud poolväärtusajaga (vt lõik 5.2). Maksimaalse toime edasilükkumist ei ole oodata.

Järgnevate veritsuseepisoodide puhul ei tohi IX faktori aktiivsus vastava perioodi jooksul langeda allapoole toodud plasmaaktiivsuse taset (protsentides normaalväärtusest või RÜ/dl). Tabelit 1 võib kasutada annustamisjuhisenäri eri veritsuseepisoodide ja operatsioonide puhul.

Tabel 1. ALPROLIX'i annustamisjuhised veritsuseepisoodidel ja operatsioonidel

Verejooksu raskusaste/ kirurgilise protseduuri tüüp	Nõutav IX faktori tase (%) (RÜ/dl)	Annustamissagedus (tundides)/ravi kestus (päevades)
<u>Hemorraagia</u>		
Varane hemartroos, lihassetitsus või suuõõne veritsus	20...40	Süsti tuleb korrata iga 48 tunni järel, kuni verejooksuepisood on kaasneva valu järgi otsustades möödunud või on saavutatud paranemine.
Ulatuslikum hemartroos, lihassetitsus või hematoom	30...60	Süsti tuleb korrata iga 24...48 tunni järel, kuni valu ja äge häire on taandunud.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Süsti tuleb korrata iga 8...24 tunni järel, kuni ohu möödumiseni.
<u>Kirurgiline operatsioon</u>		
Väiksem operatsioon, sh hamba väljatõmbamine	30...60	Vajadusel tuleb süsti korrata 24 tunni möödumisel, kuni paranemiseni ¹ .
<u>Suurem operatsioon</u>	80...100 (pre- ja postoperatiivselt)	Süsti korrata iga 8...24 tunni järel, kuni haava piisava paranemiseni, seejärel ravida veel vähemalt 7 päeva jooksul, et säiliks IX faktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

¹ Mõnel patsiendil ja mõnes olukorras võib annustamisintervalli pikendada kuni 48 tunnini (farmakokineetilised andmed vt lõik 5.2).

Profülaktika

Veritsemisvastase pikaajalise profülaktika soovitatav algskeem on kas

- 50 RÜ/kg üks kord nädalas, annust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele või
- 100 RÜ/kg üks kord iga 10 päeva järel, intervalli tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Mõned patsiendid, kes alluvad hästi ravile raviskeemiga üks kord iga 10 päeva järel, võivad saada ravi 14-päevase või pikema intervalliga.

Suurim soovitatav profülaktiline annus on 100 RÜ/kg.

Eakad

Kogemused patsientidega vanuses ≥ 65 aastat on piiratud.

Lapsed

Lastel vanuses 12 aastat ja nooremad võib osutada vajalikuks suuremad annused või sagedasem manustamine ning soovitatav algannus on 50...60 RÜ/kg kohta iga 7 päeva järel. Noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad kehtivad samad annustamissoovitused mis täiskasvanutel. Vt lõigud 5.1 ja 5.2. Suurim soovitatav profülaktiline annus on 100 RÜ/kg.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Asjakohane väljaõpe on vajalik endale manustamisel või kui manustaja on hooldaja.

ALPROLIX'it tuleb süstida intravenoosselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus peab olema patsiendile mugav ja ei tohi ületada 10 ml/min.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor ja/või Fc region) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

ALPROLIX'i kasutamisel on teatatud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest. Patsiente tuleb nõustada, et ülitundlikkussümptomite tekkimisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult katkestada ning arsti poole pöörduda.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsiooni varajaste nähtude, sh nõgestõve, generaliseerunud urtikaaria, pitsitustunde rindkeres, vilistava hingamise, hüpotensiooni ja anafülaksia osas.

Anafülaktilise šoki korral tuleb rakendada standarditele vastavaid šoki meditsiinilisi ravivõtteid.

Inhibiitorid

Pärast korduvat ravi inimese IX hüübimisfaktori preparaatidega tuleb patsiente jälgida neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) suhtes, mille koguse määramiseks Bethesda ühikutes (BÜ) tuleb kasutada asjakohaseid bioloogilisi analüüse.

Kirjanduses on teateid, mis viitavad seosele IX faktori inhibiitorite esinemise ja allergiliste reaktsioonide vahel. Seetõttu tuleb patsiente, kellel tekivad allergilised reaktsioonid, hinnata inhibiitorite olemasolu

suhtes. Tuleb märkida, et IX faktori järgmisel kasutuskorral võib IX faktori inhibiitoritega patsientidel olla anafülaksia tekkerisk tõusnud.

IX faktori preparaatide kasutamisega kaasnevate allergiliste reaktsioonide tekkeriski tõttu tuleb IX faktori esmakordne manustamine vastavalt raviarsti otsusele viia läbi meditsiinilise järelevalve all, kus on võimalik osutada asjakohast meditsiinilist abi võimalike allergiliste reaktsioonide korral.

Trombemboolia

IX faktori preparaatidega kaasneda võivate trombootiliste tüsistuste tõttu tuleb ravimi manustamisel maksahaigusi põdevatele patsientidele, operatsioonijärgsetele patsientidele, vastsündinutele või trombootiliste tüsistuste või dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) tekkeriskiga patsientidele alustada trombootilise ja kulutuskoagulopaatia varajaste nähtude tuvastamiseks kliinilist järelevalvet koos asjakohaste bioloogiliste analüüsidega. Neil juhtudel tuleb kaaluda ALPROLIX-ravi kasu võrreldes nimetatud tüsistuste riskiga.

Kardiovaskulaarne toime

Olemasolevate kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib FIX asendusravi suurendada kardiovaskulaarset riski.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (*central venous access device*, CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkeriskiga.

Partii numbri registreerimine

Igal patsiendile ALPROLIX'i manustamiskorral on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimi ja partii number; see võimaldab hoida seost patsiendi ning ravimipartii vahel.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud rakenduvad nii täiskasvanutele kui lastele.

Abiainetega seotud asjaolud

Ravim sisaldab 0,3 mmol (või 6,4 mg) naatriumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ALPROLIX'i koostoimetest teiste ravimitega ei ole teatatud. Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole reproduktiooniuringuid ALPROLIX'iga läbi viidud. Hiirtel viidi läbi platsentabarjääri läbimise uuring (vt lõik 5.3). Kuna naistel esineb B-hemofiiliat harva, puuduvad kogemused IX faktori kasutamisega raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu võib IX faktorit kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid kindla näidustuse korral.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Loomadel ei ole fertiilsusuuringuid ALPROLIX'iga läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ALPROLIX ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Harva on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (nt angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, nahalööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pitsitustunne rindkeres, torkimistunne, oksendamine, vilistav hingamine), mis võivad mõnel juhul progresseeruda raskekujuliseks anafülaksiaks (sh šokk). Mõnel juhul on need reaktsioonid, progresseerunud raskekujuliseks anafülaksiaks ja esinenud ajaliselt lähedases seoses IX faktori inhibiitorite tekkega (vt ka lõik 4.4). B-hemofiiliaga patsientidel, kellel on IX faktori inhibiitorid ning anamneesis allergilised reaktsioonid, on immuuntolerantsuse indutseerimise järgselt teatatud nefrootilisest sündroomist.

B-hemofiiliaga patsientidel võivad välja kujuneda IX faktori vastased antikehad (inhibiitorid). Inhibitsiooni korral avaldub seisund ebapiisava kliinilise ravivastusena. Sellistel juhtudel on soovitatav pöörduda spetsiaalse hemofiiliakeskuse poole.

IX faktori preparaatide manustamise järgselt esineb trombemboolsete tüsistuste tekkerisk, risk on suurem väiksema puhtusastmega ravimite korral. Väikse puhtusastmega IX faktori preparaatide kasutamist on seostatud müokardi infarkti, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia juhtudega. Kõrge puhtusastmega IX faktori kasutamist on harva seostatud trombemboolsete tüsistustega.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Allolevas tabelis toodud esinemissagedusi täheldati kokku 153 raskekujulise B-hemofiiliaga patsiendil III faasi kliinilistes uuringutes ja jätku-uuringus. Kokkupuutepäevi oli kokku 17 080; keskmiselt 100 kokkupuutepäeva (vahemikus 1...351) osaleja kohta.

Allolev tabel 2 vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klassi ja eelistatava termini alusel).

Kõrvaltoimed on järjestatud järgmise süsteemi kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud sageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. ALPROLIX'iga läbi viidud kliiniliste uuringute käigus teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus Maitsetundlikkuse häired	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Suu paresteesia Halb hingeõhk	Sage Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Obstruktiivne uropaatia Hematuuria Neeruvoolmed	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Valu infusioonikohas	Aeg-ajalt Aeg-ajalt

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgsel kasutamisel on täheldatud IX faktori inhibiitorite tekkimist ja ülitundlikkust (sh anafülaksiat).

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste on tõenäoliselt sarnane täiskasvanute omaga. Laste ohutuse andmebaasi andmeid kestuse ja ealise kirjelduse kohta vt lõik 5.1.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

ALPROLIX'i toime soovitatust suuremate annuste korral ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, IX hüübimisfaktor; ATC-kood: B02BD04

Toimemehhanism

IX faktor on üheaheelaline glükovalk, mille molekulmass on ligikaudu 68 000 daltonit. See on K-vitamiinist sõltuv hüübimisfaktor. IX faktor aktiveerub XIa faktori vahendusel hüübimissüsteemi sisemisel rajal ning VII faktori/koefaktori kompleksi vahendusel hüübimissüsteemi välimisel rajal. Aktiveeritud IX faktor kombinatsioonis aktiveeritud VIII faktoriga aktiveerib X faktori. Aktiveeritud X faktor konverteerib protrombiini trombiiniks. Seejärel konverteerib trombiin fibrinogeeni fibriiniks ja moodustub hüüve. B-hemofiilia on X-liiteline pärilik verehüübesüsteemi haigus, mida põhjustab IX faktori madal tase ning mille tagajärjel tekivad verejooksud liigestes, lihastes või siseorganites, kas spontaanselt või

traumade/operatsioonide tagajärjel. Asendusraviga tõstetakse IX faktori sisaldust plasmas, mis läbi korrigeeritakse ajutiselt faktori puudulikkus ning veritsuskalduvused.

ALPROLIX (alfaefitrenonakog) on pikatoimeline, täielikult rekombinantne fusioonvalk, mis sisaldab inimese IX hüübimisfaktorit, mis on kovalentselt seotud inimese immuunglobuliin G1 Fc domeeniga ning toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Inimese immuunglobuliini G1 Fc regioon seondub neonataalse Fc retseptoriga. Seda retseptorit ekspresseeritakse kogu elu osana loomulikult toimivast protsessist, mis kaitseb immuunglobuliini lüsoosomaalse degradeerumise eest, suunates neid valke tagasi vereringesse. Selle tagajärjel on nende poolväärtusaeg plasmas pikk.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ALPROLIX'i ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat on hinnatud 2 paljurahvuselises avatud keskses uuringus: III faasi uuring, edaspidi uuring I, ja III faasi uuring lastel, edaspidi uuring II (vt „Lapsed“).

Uuringus I võrreldi 2 profülaktilist raviskeemi (mõlemat eraldi, fikseeritud nädalast intervalli ja individualiseeritud intervalli) vajaduspõhise raviga. Uuringusse kaasati kokku 123 raskekujulise B-hemofiiliaga ($\leq 2\%$ endogeenne FIX aktiivsus) eelnevalt ravitud meessoost patsienti (vanuses 12...71 aastat). Kõik patsiendid said ALPROLIX-ravi ning nende järelkontroll kestis kuni 77 nädalat.

Fikseeritud nädalase intervalliga ravirühmas osalejad said ALPROLIX'i tavaprofülaktika eesmärgil annustes alates 50 RÜ/kg. Individualiseeritud intervalliga ravirühmas osalejad said ALPROLIX'i tavaprofülaktika eesmärgil fikseeritud annuses 100 RÜ/kg intervallidega alates ühest korrast iga 10 päeva järel. Lisaks sellele hinnati uuringus I hemostaatilist efektiivsust veritsusepisoodidel; samuti hinnati hemostaatilist efektiivsust perioperatiivse ravi käigus osalejatel, kellel viidi läbi ulatuslikke kirurgilisi protseduure.

Profülaktika fikseeritud nädalase intervalli ja individualiseeritud intervallidega:

Uuringu I fikseeritud iganädalase intervalliga ravirühma kaasatud hinnatavate uuringus osalejate nädalaannuse mediaan oli 45,17 RÜ/kg (interkvartiilne vahemik 38,1...53,7). Uuringu I individualiseeritud intervalliga ravirühma kaasatud hinnatavate uuringus osalejate intervalli mediaan oli 12,53 päeva (interkvartiilne vahemik 10,4...13,4).

Efektiivsushindamistes osalenud patsientidest oli aastase veritsusmäära mediaan (AVM) fikseeritud iganädalase intervalliga profülaktilist ravi saanud patsientidel 2,95 (interkvartiilne vahemik 1,01...4,35); individualiseeritud intervalliga profülaktilist ravi saanud patsientidel 1,38 (interkvartiilne vahemik 0,00...3,43) ja vajaduspõhise ravi saavatel patsientidel 17,69 (interkvartiilne vahemik 10,77...23,24). Veritsusepisoodide ei esinenud 42% osalejatest individualiseeritud profülaktika rühmas ja 23,0% osalejatest iganädalase profülaktika rühmas. Nende patsientide osakaal, kellel oli ravi alustamisel kahjustatud üks liiges või rohkem, oli individualiseeritud intervalliga profülaktilist ravi saavate patsientide hulgas väiksem kui fikseeritud iganädalase intervalliga profülaktilist ravi saavate hulgas (vastavalt 27,6% ja 57,1%). Märkus: AVM ei ole võrreldav faktorite eri kontsentratsioonide ning erinevate kliiniliste uuringute vahel.

Veritsuse ravi: Uuringus I täheldatud 636 veritsusepisoodist 90,4% allus ravile 1 süstiga ning üldse allus ravile 2 või vähema süstiga 97,3%. Keskmise annuse mediaan veritsusepisoodi raviks tehtava süsti kohta oli 46,07 (interkvartiilne vahemik 32,86...57,03) RÜ/kg. Veritsusepisoodi raviks kasutatav üldine mediaanannus oli iganädalase profülaktika rühmas 51,47 RÜ/kg (interkvartiilne vahemik 35,21...61,73); individualiseeritud profülaktika rühmas 49,62 RÜ/kg (35,71...94,82) ja vajaduspõhise ravi rühmas 46,58 RÜ/kg (33,33...59,41).

Lapsed

Uuringusse II kaasati kokku 30 raskekujulise B-hemofiiliaga eelnevalt ravitud poissi ($\leq 2\%$ endogeenne FIX aktiivsus). Patsiendid olid alla 12-aastased (15 olid < 6 -aastased ja 15 vanusevahemikus 6... < 12 aastat). Kõik patsiendid said ALPROLIX-ravi ning nende järelkontroll kestis kuni 52 nädalat.

Kõik 30 patsienti said ALPROLIX-ravi individualiseeritud profülaktilise annuse raviskeemiga, algannus oli 50...60 RÜ/kg iga 7 päeva järel. Annust kohandati maksimaalselt kuni 100 RÜ/kg ning annustamisintervalli vahemikus minimaalselt üks kord nädalas kuni maksimaalselt kaks korda nädalas.

Profülaktika individualiseeritud raviskeemiga:

ALPROLIX'i keskmise iganädalase annuse mediaan oli < 6 -aastastel osalejatel 59,40 RÜ/kg (interkvartiilne vahemik 52,95...64,78 RÜ/kg) ning 6... < 6 ...12-aastastel osalejatel 57,78 RÜ/kg (interkvartiilne vahemik 51,67...65,01 RÜ/kg). Üldise annustamisintervalli mediaan oli 6,99 päeva (interkvartiilne vahemik 6,94...7,03), kusjuures vanuserühmade lõikes annustamisintervalli mediaanis erinevusi ei täheldatud. Välja arvatud üks patsient, kelle viimane määratud annus oli 100 RÜ/kg iga 5 ööpäeva järel, olid ülejäänud 29 patsiendile viimati määratud annused kuni 70 RÜ/kg iga 7 ööpäeva järel. 33% lastest veritsusepisooide ei esinenud.

Efektiivsushinnangutes osalenud patsientidel vanuses < 12 aastat oli aastase veritsusmäära mediaan 1,97 (interkvartiilne vahemik 0,00...3,13).

Veritsusepisoodide ravi: Uuringu II jooksul täheldatud 60 veritsusepisoodist 75% allus ravile 1 süstiga ning üldse allus ravile 2 või vähema süstiga 91,7% veritsusepisoodidest. Keskmise annuse mediaan veritsusepisoodi raviks tehtava süsti kohta oli 63,51 RÜ/kg (interkvartiilne vahemik 48,92...99,44). Üldise annuse mediaan veritsusepisoodi raviks oli 68,22 RÜ/kg (interkvartiilne vahemik 50,89...126,19).

Perioperatiivne ravi (kirurgiline profülaktika):

Uuringus I ja jätku-uuringus teostati ja hinnati 19 uuringus osalejal (17 täiskasvanut, 1 nooruk ja üks < 12 -aastane laps) 29 ulatuslikku kirurgilist operatsiooni. 29 ulatuslikust operatsioonist 24 puhul (82,8%) tuli manustada ühekordne preoperatiivne annus hemostaasi säilitamiseks kirurgilise operatsiooni ajal. Keskmise annuse mediaan hemostaasi säilitamiseks kirurgilise operatsiooni ajal oli 94,7 RÜ/kg (vahemik 49...152 RÜ/kg). Operatsioonipäeval manustatud koguanus jäi vahemikku 51...318 RÜ/kg ning 14-päevasel perioperatiivsel perioodil manustatud koguanus jäi vahemikku 60...1947 RÜ/kg.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ALPROLIX'i farmakokineetika uuringud viidi läbi eelnevalt ravitud raskekujulise B-hemofiiliaga patsientidel. Käesolevas lõigus toodud andmed koguti IX faktori plasmastandardite järgi kalibreeritud ränipõhise aPTT reagentiga tehtud üheastmelistest koagulatsioonitestidest.

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 22 ALPROLIX'i (rFIXFc) saaval osalejal (≥ 19 -aastased). Osalejatele manustati pärast vähemalt 120-tunnist (5 päeva) elimineerimisperioodi ühekordne 50 RÜ/kg annus ALPROLIX'i. Farmakokineetilised proovid võeti enne manustamist ning seejärel pärast manustamist 11 ajapunktis kuni 240 tunni (10 päeva) möödumiseni. Mittekompartmentanalüüsi farmakokineetilised parameetrid pärast ALPROLIX'i 50 RÜ/kg annuse manustamist on toodud tabelis 3.

Tabel 3. ALPROLIX'i (annuses 50 RÜ/kg) farmakokineetilised parameetrid

Farmakokineetilised parameetrid ¹	ALPROLIX (95% CI)
	N = 22
Astmeline taastumine (RÜ/dl RÜ/kg kohta)	0,92 (0,77...1,10)
AUC/annus (RÜ*h/dl RÜ/kg kohta)	31,58 (28,46...35,05)
C _{max} (RÜ/dl)	46,10 (38,56...55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85...3,51)
t _{1/2} (h)	77,60 (70,05...85,95)
t _{1/2α} (h) ²	5,03 (3,20...7,89)
t _{1/2β} (h) ²	82,12 (71,39...94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44...106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1...334,6)
Aeg 1%-ni (päeva) ²	11,22 (10,20...12,35)

¹ Farmakokineetilised parameetrid on toodud geomeetrilise keskmisena (95% CI)

² Need farmakokineetilised parameetrid saadi kompartmentanalüüsimisel

Lühendid: CI = usaldusvahemik; C_{max} = maksimaalne aktiivsus; AUC = IX faktori aktiivsuse kõveraalne pindala, t_{1/2} = poolväärtusaeg; t_{1/2α} = jaotumise poolväärtusaeg; t_{1/2β} = eritumise poolväärtusaeg; CL = kliirens; V_{ss} = jaotusruumala püsikonsentratsiooni tingimustes; MRT = keskmine organismis viibimise aeg.

ALPROLIX'i eritumise poolväärtusaega (82 h) mõjutab Fc piirkond, mida loomkatsete andmeil vahendavad neonataalse Fc retseptori ainevahetuse rajad.

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli väljatöötamisel lähtuti FIX aktiivsuse andmetest, mis pärinesid kõigilt kolmes kliinilises uuringus osalenud 161 osalejalt (12 osalejat 1/2a faasi uuringus, 123 osalejat uuringus I ja 26 osalejat uuringus II) kõigis vanuserühmades (2...76-aastased), kehakaaluga vahemikus 12,5...186,7 kg. ALPROLIX'i hinnanguline kliirens tüüpilisel 70 kg kaaluval täiskasvanul on 2,30 dl/h ning ALPROLIX'i jaotusruumala püsikonsentratsiooni tingimustes on 194,8 dl. Täheldatud keskmine (SD) toimeaja profiil pärast ALPROLIX'i ühekordset annust raskekujulise B-hemofiiliaga patsientidel on toodud allpool (vt tabel 4).

Tabel 4. Täheldatud keskmine (SD) FIX aktiivsus (RÜ/dl) pärast ALPROLIX'i¹ ühekordset annust ≥ 12-aastastel patsientidel

Annus (RÜ/kg)	10 min	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	96 h	144 h	168 h	192 h	240 h	288 h
50	52,9 (30,6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4(1,1)	3,2(1,9)	2,6(1,0)	2,1(0,9)	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 Vt lõik 4.2; NA: ei ole kättesaadav

Lapsed

ALPROLIX'i farmakokineetilised parameetrid määrati noorukitel uuringus I [farmakokineetilised proovid võeti enne manustamist ning seejärel pärast manustamist mitmes ajapunktis kuni 336 tunni (14 päeva) möödumiseni] ning lastel uuringus II [farmakokineetilised proovid võeti enne manustamist ning seejärel pärast manustamist 7 ajapunktis kuni 168 tunni (7 päeva) möödumiseni]. Tabelis 5 toodud farmakokineetiliste parameetrite arvutamisel lähtuti 35-lt alla 18-aastaselt osalejalt kogutud andmetest.

Tabel 5. ALPROLIX'i farmakokineetiliste (FK) parameetrite (rFIXFc) võrdlus vanusekategoriate lõikes

FK parameetrid ¹	Uuring II		Uuring I
	< 6-aastased (2, 4)	6...< 12-aastased (6, 10)	12...< 18-aastased (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (RÜ/dl RÜ/kg kohta)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/annus (RÜ*h/dl RÜ/kg kohta)	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)
MRT (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)

¹Mittekompartmentanalüüsi tulemustest saadud FK parameetrid on esitatud geomeetrilise keskmisena (95% CI)
Lühendid: CI = usaldusvahemik; IR = astmeline taastumine; AUC = FIX aktiivsuse kõveraalne pindala; t_{1/2} = poolväärtusaeg; MRT = keskmine organismis viibimise aeg; CL = kliirens; V_{ss} = jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Küülikutel läbi viidud trombogeensuse uuringud (Wessleri staasimudel) ja rottidel ning ahvidel läbi viidud korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud (mis hõlmasid lokaalse toksilisuse, isasloomade suguelundite ja elektrokardiograafiliste parameetrite hindamist) ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud. Platsentabarjääri läbimise uuringus selgus, et hiirtel ületab ALPROLIX väikestes annustes platsentabarjääri.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos

Histidiin

Mannitool

Polüsorbaat 20

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Lahusti

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Kasutada tohib ainult kaasapandud infusioonikomplekti, kuna hüübimisfaktor IX võib adsorbeeruda mõne süstevahendi sisepinnale, mis võib lõppeda ravi ebaõnnestumisega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Kõlblikkusaja jooksul võib ravimit säilitada toatemperatuuril (kuni 30°C) ühe, kuni 6-kuulise ajaperioodi jooksul. Kuupäev, mil ravim külmkapist välja võetakse, tuleb märkida karbile. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi ravimit uuesti külmkappi panna. Ravimit ei tohi kasutada pärast viaalile trükitud kõlblikkusaega või kuue kuu möödumisel pärast karbi külmkapist väljavõtmist, olenevalt sellest, kumb on varasem.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis- ja füüsikaline stabiilsus on tõendatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 30°C. Kui ravimit ei kasutata 6 tunni möödumisel, tuleb see ära visata. Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Hoida otsese päikesevalguse eest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise või manustamise erivahendid

Üks pakend sisaldab:

- pulber viaalis (I tüüpi klaasist) klorobutüülkummist punnkorgiga;
- 5 ml lahustit süstlis (I tüüpi klaasist) bromobutüülkummist kolbkorgiga;
- üks kolvivarras;
- üks steriilne viaaliadapter manustamiskõlblikuks muutmiseks;
- üks steriilne infusioonikomplekt;
- alkoholis niisutatud vatitups(ud);
- plaaster (plaastrid);
- marlilapp (marlilapid).

Pakendi suurus: 1.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga süstelahuse pulbrit sisaldava viaali sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks selleks kaasapandud süstlis oleva lahustiga (naatriumkloriidi lahus), kasutades steriilset viaaliadapterit.

Viaali tuleb õrnalt keerutada kuni pulbri lahustumiseni.

Lisateavet manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta leiate pakendi infolehest.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema läbipaistev või kergelt kütlev ja värvitu. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuse osas. Hägusaid või nähtavaid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

See preparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. mai 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALPROLIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ALPROLIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
eftrenonacogum alfa

rekombinantne IX hüübimisfaktor, Fc fusioonvalk

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pulber: 250 RÜ alfaeftrenonakogi (ligikaudu 50 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist),

Pulber: 500 RÜ alfaeftrenonakogi (ligikaudu 100 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

Pulber: 1000 RÜ alfaeftrenonakogi (ligikaudu 200 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

Pulber: 2000 RÜ alfaeftrenonakogi (ligikaudu 400 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

Pulber: 3000 RÜ alfaeftrenonakogi (ligikaudu 600 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

3. ABIAINED

Pulber:

sahharoos, histidiin, mannitool, polüsorbaat 20, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

Lahusti:

naatriumkloriid

süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu: 1 pulbriviaal, 5 ml lahustit süstlis, 1 kolvivarras, 1 viaaliadapter, 1 infusioonikomplekt, 2 alkoholis niisutatud vatitupsu, 2 plaastrit, 1 marli

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

ALPROLIX'i ettevalmistamise ja manustamise juhendvideoga tutvumiseks skaneerige QR-kood oma nutitelefoniga või vaadake videot veebisaidil

Lisatakse QR-kood + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 6 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Võib säilitada toatemperatuuril (kuni 30°C) ühe, 6 kuulise ajaperioodi jooksul. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi uuesti külmkappi panna.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev:

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ALPROLIX 250 RÜ süstelahuse pulber

ALPROLIX 500 RÜ süstelahuse pulber

ALPROLIX 1000 RÜ süstelahuse pulber

ALPROLIX 2000 RÜ süstelahuse pulber

ALPROLIX 3000 RÜ süstelahuse pulber

eftrenonacogum alfa
rekombinantne IX hüübimisfaktor
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ

500 RÜ

1000 RÜ

2000 RÜ

3000 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ALPROLIX lahusti
naatriumkloriid
süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ALPROLIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ALPROLIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ALPROLIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ALPROLIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ALPROLIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaeftrenonakog (*eftrenonacogum alfa*), rekombinantne IX hüübimisfaktor, Fc fusioonvalk

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ALPROLIX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ALPROLIX'i kasutamist
3. Kuidas ALPROLIX'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ALPROLIX'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhised ette valmistamiseks ja manustamiseks

1. Mis ravim on ALPROLIX ja milleks seda kasutatakse

ALPROLIX sisaldab toimeainet alfaeftrenonakogi, rekombinantset IX hüübimisfaktorit, Fc fusioonvalku. IX faktor on kehas loomulikult toodetav valk, mis on vajalik verehüüvete moodustamiseks ja verejooksude peatamiseks.

ALPROLIX on ravim, mida kasutatakse veritsemise ennetamiseks ja raviks B-hemofiiliaga (kaasasündinud veritsushäire, mis on tingitud IX faktori puudulikkusest) patsientide kõigis vanuserühmades.

ALPROLIX'i valmistamisel kasutatakse rekombinantset tehnoloogiat, kusjuures tootmisprotsessist jäetakse välja kõik inim- või loomset päritolu komponendid.

Kuidas ALPROLIX toimib

B-hemofiiliat põdevatel patsientidel on IX faktor puudu või ei toimi korralikult. ALPROLIX'i kasutatakse puuduva või puuduliku IX faktori asendamiseks. ALPROLIX tõstab IX faktori sisaldust veres ning

korrigeerib ajutiselt veritsuskalduvuse. ALPROLIX'is sisalduv Fc fusioonvalk pikendab ravimi toimimisaega.

2. Mida on vaja teada enne ALPROLIX'i kasutamist

Ärge kasutage ALPROLIX'i:

- kui olete alfaefrenonakogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ALPROLIX'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- ALPROLIX'i kasutamisel võib harva esineda anafülaktilist reaktsiooni (äge ootamatu allergiline reaktsioon). Allergilise reaktsiooni nähtude hulka võivad muu hulgas kuuluda üldine sügelus, nõgestõbi, pitsitustunne rindkeres, hingamisraskused ja madal vererõhk. Juhul kui teil ilmneb ükskõik milline neist sümptomitest, katkestage viivitamatult süstimine ja pöörduge oma arsti poole.
- Juhul kui arvate, et teile määratud annus ei ole veritsuse kontrollimiseks piisav, pidage nõu oma arstiga. Sellel võib olla mitmeid põhjuseid. Näiteks IX faktori vastaste antikehade (teatakse ka inhibiitoritena) teke on B-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Antikehad takistavad ravi toimimist. Selle selgitab välja teie arst. Veritsuse peatamiseks ei tohi ALPROLIX'i koguannust suurendada enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud.

IX faktori inhibiitoritega patsientidel võib IX faktori edaspidisel kasutamisel esineda suurenenud anafülaksia risk. Seetõttu tuleb teid eespool kirjeldatud allergiliste reaktsioonide tekkimisel analüüsida inhibiitorite olemasolu suhtes.

IX faktori preparaadid võivad suurendada soovimatute verehüüvete riski teie organismis, eriti kui teil esineb verehüüvete tekkeriski soodustavaid tegureid. Võimalike soovimatute verehüüvete sümptomite hulka võivad muu hulgas kuuluda piki veeni leviv valu ja/või tundlikkus, käsivarre või jala ootamatu turse või äkiline õhupuudus või hingamisraskus.

Kateetriga seotud tüsistused

Juhul kui peate kasutama tsentraalveeni kateetrit, tuleb arvestada tsentraalveeni kateetriga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, bakterite verre sattumise ja kateetrikoha verehüüvete tekke riskiga.

Dokumentatsioon

Iga kord, kui teile ALPROLIX'i manustatakse, on tungivalt soovitatav ravimi nimi ja partii number üles märkida.

Muud ravimid ja ALPROLIX

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ALPROLIX ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ALPROLIX sisaldab naatriumi

Pärast ette valmistamist sisaldab see ravim 6,4 mg naatriumi viaali kohta. Kui olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil, pidage nõu oma arstiga.

3. Kuidas ALPROLIX'i kasutada

ALPROLIX-ravi alustab arst, kellel on kogemusi hemofiiliahaigete ravis. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud (vt lõik 7). Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

ALPROLIX'i manustatakse veenisüstena. ALPROLIX'i võite manustate teie ise või keegi teine pärast asjakohast väljaõpet. Teie arst otsustab, millise ALPROLIX'i annuse (rahvusvahelistes ühikutes ehk RÜ) te saate. Annus sõltub teie individuaalsest IX faktori asendusravi vajadusest ja sellest, kas ravimit kasutatakse veritsuse ärahoidmiseks või raviks. Juhul kui arvate, et teie määratud annus ei ole veritsuse kontrollimiseks piisav, pidage nõu oma arstiga.

Süstimise sagedus sõltub sellest, kui hästi ALPROLIX teie puhul toimib. Arst viib läbi asjakohased laboratoorsed analüüsid veendumaks, et teie veri sisaldab piisavalt IX faktorit.

Veritsuse ravi

ALPROLIX'i annuse määramisel lähtutakse teie kehakaalust ja IX faktori soovitatavast sisaldusest. IX faktori soovitava sisalduse puhul lähtutakse veritsuse raskusastmest ja asukohast.

Veritsuse ennetamine

Kui te kasutate ALPROLIX'i veritsuse ennetamiseks, arvestab arst välja teie annuse.

ALPROLIX'i tavaannus on 50 RÜ kehakaalu kg kohta manustatuna üks kord nädalas või 100 RÜ kehakaalu kg kohta manustatuna iga 10 päeva järel. Arst võib annust või intervalli kohandada. Mõnel juhul, eriti noorematel patsientidel, võivad olla vajalikud lühemad annustevahelised intervallid või suuremad annused.

Kasutamine lastel ja noorukitel

ALPROLIX'it võib kasutada igas vanuses lastel ja noorukitel. Alla 12 aasta vanustel lastel võib osutada vajalikuks sagedasem süstimine või suuremad annused; tavaannus on 50...60 RÜ kehakaalu kg kohta manustatuna üks kord iga 7 päeva järel.

Kui te kasutate ALPROLIX'it rohkem kui ette nähtud

Pidage esimesel võimalusel nõu oma arstiga. Kasutage ALPROLIX'it alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate ALPROLIX'it kasutada

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke annus niipea kui see teile meenub ning jätkake seejärel normaalse manustamisgraafikuga. Kui te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate ALPROLIX'i kasutamise

Ärge lõpetage ALPROLIX'i kasutamist ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata. ALPROLIX'i kasutamise lõpetamisel ei pruugi te olla enam kaitstud veritsuse tekke eest või teie veritsus ei pruugi peatuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ägeda ootamatu allergilise reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon) tekkimisel tuleb süstimine viivitamatult peatada. Juhul kui teil ilmneb ükskõik milliseid järgmistest allergilise reaktsiooni sümptomitest, peate viivitamatult pöörduma oma arsti poole: näo turse, nahalööve, üldine sügelus, nõgestõbi, pitsitustunne rindkeres, hingamisraskused, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, peavalu, üldine halb enesetunne, iiveldus, rahutus, kiired südamelöögid ja madal vererõhk.

Selle ravimiga võivad kaasned järgmised kõrvaltoimed.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st): peavalu, tuimus või torkimistunne suus, valu küljes, millega kaasneb veri uriinis (obstruktiivne uropaatia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st): pearinglus, maitsetundlikkuse muutused, halb hingeõhk, väsimustunne, valu süstekohas, kiired südamelöögid, veri uriinis (hematuuria), valu küljes (neeruvoolmed), madal vererõhk ja söögiisu vähenemine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ALPROLIX'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Alternatiivselt võib ALPROLIX'it säilitada toatemperatuuril (kuni 30°C) ühe ajaperioodi jooksul, mis ei ületa 6 kuud. Palun märkige karbile kuupäev, mil ALPROLIX külmutuskapist välja võetakse ja toatemperatuurile viiakse. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi ravimit uuesti külmkappi panna.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast märget „EXP”. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Ärge kasutage seda ravimit, kui seda on hoitud toatemperatuuril kauem kui 6 kuud.

ALPROLIX tuleb kohe pärast selle ette valmistamist ära kasutada. Juhul kui te ei saa ALPROLIX'i ette valmistatud lahust kohe kasutada, tuleb see ära kasutada 6 tunni jooksul, kui seda on hoitud toatemperatuuril. Ärge pange lahust pärast ette valmistamist külmkappi. Hoidke lahust otsese päikesevalguse eest.

Ette valmistatud lahus on läbipaistev või kergelt küütlelev ja värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

See preparaat on ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata jäänud lahus tuleb asjakohaselt hävitada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ALPROLIX sisaldab

Pulber:

- Toimeaine on alfaftrenonakog (rekombinantne IX hüübimisfaktor, Fc fusioonvalk). Üks ALPROLIX'i vial sisaldab nominaalselt 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ alfaftrenonakogi.
- Teised koostisosad on sahharoos, histidiin, mannitool, polüsorbaat 20, naatriumhüdroksiid ja vesinikkloriidhape. Kui olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil, vt lõik 2.

Lahusti:

5 ml naatriumkloriid ja süstevesi

Kuidas ALPROLIX välja näeb ja pakendi sisu

ALPROLIX'it tarnitakse süstelahuse pulbri ja lahustina. Pulber on valge kuni valkjas pulber või kämp. Süstelahuse valmistamiseks ettenähtud lahusti on läbipaistev värvitu lahus. Pärast ette- valmistamist on lahus läbipaistev või kergelt kütlev ja värvitu.

Üks ALPROLIX'i pakend sisaldab: 1 pulbriviaali, 5 ml lahustit süstlis, 1 kolvivarrast, 1 viaaliadapterit, 1 infusioonikomplekti, 2 alkoholis niisutatud vatitupsu, 2 plaastrit ja 1 marlilappi.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

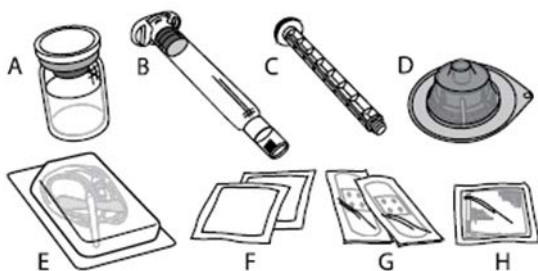
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Lõik 7 „Juhised ettevalmistamiseks ja manustamiseks“ asub infolehe pöördel.

7. Juhised ettevalmistamiseks ja manustamiseks

Järgmised protseduurid kirjeldavad ALPROLIX'i ettevalmistamist ja manustamist.

ALPROLIX'it manustatakse intravenoosse (i.v.) süstena pärast süstelahuse pulbri lahustamist süstlis tarnitud lahustiga. ALPROLIX'i pakend sisaldab:


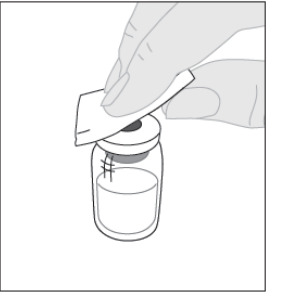
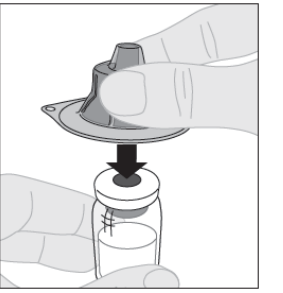


- A) 1 pulbrivial
- B) 5 ml lahustit süstlis
- C) 1 kolvivarras
- D) 1 viaadapter
- E) 1 infusioonikomplekt
- F) 2 alkoholis niisutatud vatitupsu
- G) 2 plaastrit
- H) 1 marlilapp

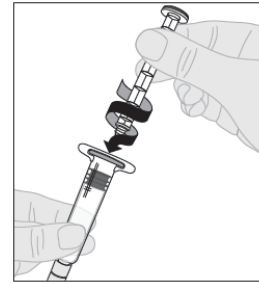
ALPROLIX'it ei tohi segada teiste süstelahuste ega infusioonilahustega.

Enne pakendi avamist peske käed.

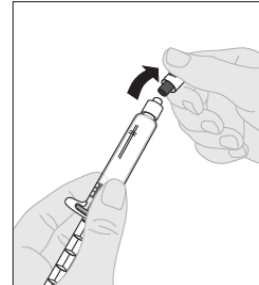
Ettevalmistamine:

1. Kontrollige pakendile märgitud nime ja tugevust veendumaks, et see sisaldab õiget ravimit. Kontrollige ALPROLIX'i karbile märgitud kõlblikkusaega. Ärge kasutage, kui ravimi kõlblikkusaeg on möödas.	
2. Juhul kui ALPROLIX'it on hoitud külmkapis, tuleb ALPROLIX'i viaalil (A) ja süstlal lahusega (B) lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda. Ärge kasutage välist soojusallikat.	
3. Asetage viaal puhtale lamedale pinnale. Eemaldage ALPROLIX'i viaali eemaldatav plastkate.	 A hand is shown holding a small glass vial. The other hand is peeling away a white plastic cap from the top of the vial. A curved arrow indicates the direction of the peeling motion.
4. Puhastage viaali korki, kasutades selleks ühte pakis olevatest alkoholis niisutatud vatitupsudest (F), ja laske õhu käes kuivada. Pärast puhastamist ärge puutuge enam viaali korki ega laske sellel millegi vastu puutuda.	 A hand is shown holding a small glass vial. The other hand is using a white cotton swab to clean the top of the vial's stopper.
5. Eemaldage läbipaistvalt plastist viaaliadapterilt (D) seda kaitsev paberkaet. Ärge eemaldage adapterit selle kaitsekorgilt. Ärge puutuge viaaliadapteri pakendi sisekülge.	
6. Hoidke viaaliadapterit selle kaitsekorgis ja asetage see täpselt viaali otsa. Suruge kuni adapter klõpsab oma kohale viaali otsas nii, et adapteri teravik läbib viaali punnkorgi.	 A hand is shown holding a metal adapter. The other hand is holding a small glass vial. The adapter is being pushed onto the top of the vial's stopper. A downward arrow indicates the direction of the push.

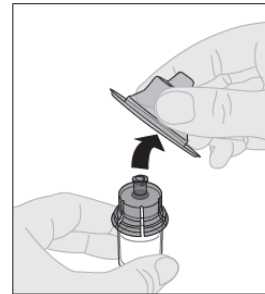
7. Kinnitage kolvivarras (C) lahustisüstlale, sisestades kolvivarda tipu süstla kolvi avasse. Pöörake kolvivarrast tugevalt päripäeva, kuni see on kindlalt süstla kolvile kinnitatud.



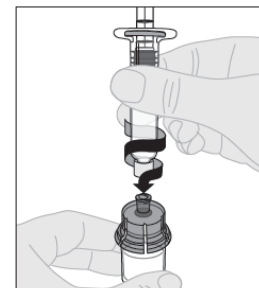
8. Murdke lahustisüstlalt valge plastist turvakork, painutades perforatsioonikohast, kuni see lahti murdub. Pange kork kõrvale, lamedale pinnale, ülaosa allpool. Ärge puutuge korgi sisepinda ega süstla otsa.



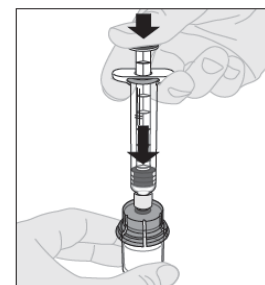
9. Eemaldage adapterilt kaitsekork ja visake ära.



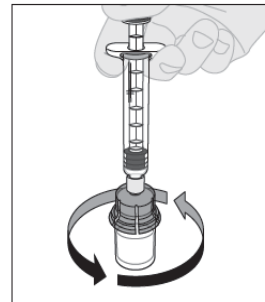
10. Kinnitage lahustisüstal viaaliadapterile, sisestades süstla otsa adapteri avasse. Suruge tugevasti süstlale ja pöörake seda päripäeva, kuni see on kindlalt kinnitatud.



11. Vajutage aeglaselt kolvivarrele ja süstige kogu lahusti ALPROLIX'i viaali.

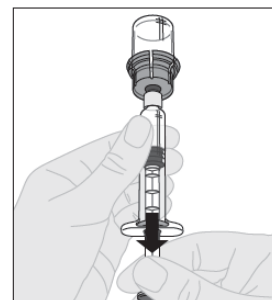


12. Hoides süstlat ikka veel adapterile kinnitatuna ning kolvivart allasurutud asendis, keerutage õrnalt viaali, kuni pulber on lahustunud.
Ärge raputage.

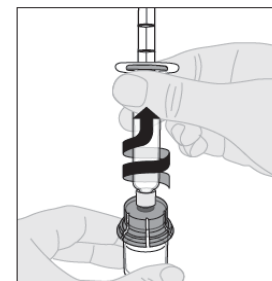


13. Enne manustamist tuleb valmislahust visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema läbipaistev või kergelt kuumtlev ja värvitu. Ärge kasutage lahust, kui see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

14. Veendudes, et süstla kolvivarras on ikka veel allasurutud asendis, pöörake viaal ümber. Tõmmake aeglaselt kolvivarrast allapoole ning tõmmake kogu lahus läbi viaaliadapteri süstlasse.



15. Eemaldage süstal viaaliadapterist, tõmmates seda õrnalt ning pöörates viaali vastupäeva.



Märkus. Juhul kui kasutate süste kohta rohkem kui ühte ALPROLIX'i viaali, tuleb iga viaal eraldi ette valmistada, järgides ülaltoodud samme (1 kuni 13). Lahustisüsteel tuleb eemaldada ning viaaliadapter oma kohale jätta. Iga individuaalse viaali ettevalmistatud sisu süstlasse tõmbamiseks võib kasutada ühte suurt *luer-lock* süstalt.

16. Visake viaal ja adapter ära.

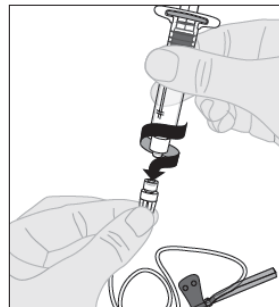
Märkus. Juhul kui lahust ei kasutata kohe, tuleb süstlakork ettevaatlikult süstla otsa tagasi panna. Ärge puutuge süstla otsa ega korgi sisepinda.

Pärast ette valmistamist võib ALPROLIX'it enne manustamist hoida kuni 6 tundi toatemperatuuril. Pärast seda tuleb ettevalmistatud ALPROLIX ära visata. Hoidke otsese päikesevalguse eest kaitstult.

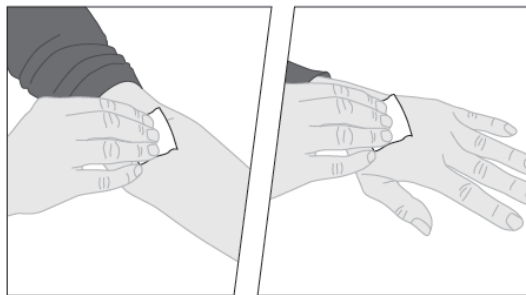
Manustamine (intravenoosne süste):

ALPROLIX'i manustamiseks tuleb kasutada pakendisse kaasa pandud infusioonikomplekti (E).

1. Avage infusioonikomplekti pakend ja eemaldage voolikusüsteemi otsas olev kork. Kinnitage ette valmistatud ALPROLIX'i lahust sisaldav süstal infusioonikomplekti voolikusüsteemi otsa, pöörates seda päripäeva.



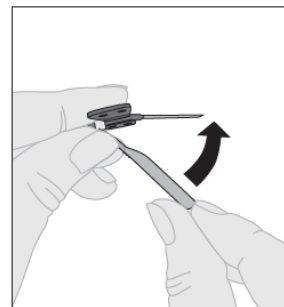
2. Vajadusel kasutage žgutti ja valmistage süstekoht ette, puhastades nahka hoolikalt teise pakendis oleva alkoholisisaldava vatitupsuga.



3. Eemaldage kogu infusioonikomplektis olev õhk, vajutades selleks kolvivardale, kuni vedelik jõuab infusioonikomplekti nõelani. Ärge suruge lahust läbi nõela. Eemaldage nõelalt läbipaistev plastist kaitsekate.

4. Sisestage infusioonikomplekti nõel veeni vastavalt arsti või meditsiiniõe juhiste ja eemaldage žgutt. Soovi korral võite kasutada ühte pakendis olevatest plaastritest (G) ja hoida selle abil nõela tiibu süstekohas paigal. Ettevalmistatud ravimit tuleb süstida intravenoosselt mitme minuti jooksul. Arst võib soovituslikku manustamiskiirust muuta, et see teile mugavam oleks.

5. Pärast süstimise lõpetamist ja nõela väljavõtmist peate nõelakaitse lahti painutama ja nõelale kinnitama.



6. Palun visake kasutatud nõel, kogu ülejäänud lahust, süstal ja tühi vial ohutult selleks ettenähtud meditsiiniliste jäätmete mahutisse. Need materjalid võivad olla teistele kahjulikud, kui neid korralikult ei hävitata. Ärge kasutage komplekti korduvalt.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet alfaeftrenonakogi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Pärast olemasoleva tõendusmaterjali hindamist kinnitas müügiloa hoidja ohusignaali ülitundlikkuse esinemise kohta ja sellest tulenevalt uuendas ravimi omaduse kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.8. Ülitundlikkus on hüübimisfaktoriga ravi korral üldteadaolev kõrvaltoime ja anafülaksia on ülitundlikkusreaktsiooni kõige raskem vorm.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Alfaeftrenonakogi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et alfaeftrenonakogi sisaldavate ravimpreparaatide kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.