

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra injektiooliuosta sisältää noin 50 IU eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra injektiooliuosta sisältää noin 100 IU eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra injektiooliuosta sisältää noin 200 IU eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra injektiooliuosta sisältää noin 400 IU eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 3000 IU eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra injektiooliuosta sisältää noin 600 IU eftrenonakogi alfaa.

Teho (IU, kansainvälinen yksikkö) on määritetty käyttämällä Euroopan farmakopean yksivaiheista hyytymistestiä valmistajan omaa standardia vasten, joka on Maailman terveysjärjestön (WHO) tekijän IX standardin mukainen. ALPROLIX-valmisteen spesifinen aktiivisuus on 55-84 IU/mg proteiinia.

Eftrenonakogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX Fc-fuusioproteiini (rFIXFc)) sisältää 867 aminohappoa. Se on korkean puhtausasteen valmiste, jota valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla ihmisalkion munuaisten (HEK) solulinjassa siten, että solunviljelyssä, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan eksogeenista, ihmisestä tai eläimestä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
0,3 mmol (6,4 mg) natriumia / injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine: kylmäkuivattu, valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe tai kakku.
Liuotin: liuos on kirkasta tai väritöntä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia B:tä (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puute) sairastavien potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy.

ALPROLIX-valmistetta voidaan käyttää kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

ALPROLIX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon valvonta

Hyytymistekijä IX:n pitoisuudet suositellaan määrittämään hoidon aikana tarkoituksenmukaisin väliajoin, jotta annettava annos ja toistettujen injektioiden antotiheys voidaan määrittää. Potilaiden tekijä IX -vasteet saattavat vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja saanto ovat erilaisia eri potilailla. Potilaan painoon perustuvaa annosta on ehkä muutettava ali- tai ylipainoisilla potilailla. Korvaushoidon tarkka seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman FIX-aktiivisuus) avulla on välttämätöntä erityisesti suurten leikkausten yhteydessä.

Käytettäessä *in vitro* tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä tekijän IX aktiivisuuden määrittämiseksi potilaiden verikokeista, plasman tekijä IX:n aktiivisuuden tuloksiin saattavat vaikuttaa huomattavasti sekä aPTT-reagenssin tyyppi että määrityksessä käytettävä viitestandardi. Tällä on merkitystä etenkin vaihdettaessa laboratoriota ja/tai määrityksessä käytettävää reagenssia.

Yksivaiheisella hyytymismäärityksellä tehdyt mittaukset, joissa käytetään kaoliinipohjaista aPTT-reagenssia, johtavat todennäköisesti aktiivisuustason aliarviointiin.

Annostus

Korvaushoidon annos ja kesto riippuvat hyytymistekijä IX:n puutoksen vaikeusasteesta, verenvuodon laajuudesta ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettavien rekombinantteijä IX Fc-yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (International Units, IU), mikä perustuu FIX-valmisteita koskevaan voimassaolevaan WHO-standardiin. FIX-aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai IU-yksikköinä (plasman FIX-pitoisuuden kansainvälisen standardin mukaan).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) rekombinantteijä IX Fc -aktiivisuutta vastaa FIX-määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Tarvittavan rekombinantteijä IX Fc -annoksen laskeminen perustuu empiiriseen havaintoon, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) FIX-valmistetta painokiloa kohden suurentaa plasman FIX-aktiivisuutta 1 %:lla normaalista aktiivisuudesta (IU/dl). Tarvittava annos lasketaan seuraavalla laskukaavalla:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) x haluttu tekijä IX:n pitoisuuden lisäys (%) (IU/dl) x {käänteisarvo havaitusta saannosta (IU/kg per IU/dl)}

Annettavalla annoksella ja antotiheydellä on aina pyrittävä yksilölliseen kliiniseen tehokkuuteen. Jos vuodon hallitsemiseen tarvitaan toistoannosta, ALPROLIX-valmisteen pidentynyt puoliintumisaika on otettava huomioon (ks. kohta 5.2). Huippuaktiivisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan ei odoteta viivästyvän.

Jos potilaalla on jokin seuraavista verenvuototapahtumista, FIX-aktiivisuus ei saa laskea taulukossa mainitun pitoisuuden alapuolelle (% normaalista tai IU/dl) vastaavan hoitajakson aikana. Taulukkoa 1 voidaan käyttää annostusohjeena verenvuotojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä:

Taulukko 1: ALPROLIX-annostusohje verenvuototapausten hoitoa ja leikkauksia varten

Verenvuodon määrä / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tarvittava FIX- pitoisuus (%) (IU/dl)	Antotiheys (tuntia) / hoidon kesto (vrk)
<u>Verenvuoto</u>		
Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun limakalvovuoto	20-40	Injektio toistetaan 48 tunnin välein, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30-60	Injektio toistetaan 24-48 tunnin välein, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajausta korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60-100	Injektio toistetaan 8-24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
<u>Leikkaus</u>		
Pieni leikkaus kuten hampaanpoisto	30-60	Injektio toistetaan 24 tunnin kuluttua tarvittaessa, kunnes paraneminen on tapahtunut ¹ .
<u>Suuri leikkaus</u>	80-100 (pre- ja postoperatiivisesti)	Injektio toistetaan 8-24 tunnin välein tarpeen mukaan, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä IX- aktiivisuus pysyy 30-60 %:n (IU/dl) tasolla.

¹ Joillakin potilailla ja joissakin tilanteissa annosväliä voidaan pidentää korkeintaan 48 tuntiin (ks. farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2).

Estohoito eli profylaksi

Pitkäkestoisessa vuotojen estohoidossa suositeltavat aloitusohjelmat ovat joko:

- 50 IU/kg kerran viikossa, säädä annosta yksilöllisen vasteen perusteella, tai
- 100 IU/kg joka 10. päivä, säädä antoväliä yksilöllisen vasteen perusteella. Joillekin potilaille, joilla vuodot ovat hyvin hallinnassa heidän saadessaan hoitoa joka 10. päivä, voidaan mahdollisesti antaa hoitoa joka 14. päivä tai pitemmin väliajoin.

Suurin suositeltu estohoitoannos on 100 IU/kg.

Äkkäät potilaat

Valmisteen käytöstä \geq 65-vuotiaille on vain vähän kokemusta.

Pediatriiset potilaat

Alle 12-vuotiaille lapsille tiheämmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen ja suositeltu aloitusannos on 50-60 kg joka 7. päivä. 12 vuotta täyttäneille nuorille annossuositukset ovat samat kuin aikuisille. Ks. kohdat 5.1 ja 5.2.

Suurin suositeltu estohoitoannos on 100 IU/kg.

Antotapa

Laskimoon.

Jos potilas itse tai häntä hoitava omainen antaa valmisteen, heille on annettava asianmukainen opastus.

ALPROLIX injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus on määritettävä potilaan sietämän kiputason mukaan ja se saa olla enintään 10 ml/min.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rekombinantti hyytymistekijä IX ja/tai Fc-domeeni) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergistyypisiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu ALPROLIX-valmistetta käytettäessä. Potilaita on neuvottava lopettamaan lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmaantuu.

Potilaille on kerrottava varhaisista yliherkkyysreaktioiden oireista, joita ovat esim. paukammat, yleistynyt nokkosihottuma, puristuksen tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia.

Anafylaktisen sokin saanutta potilasta on hoidettava yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

Vasta-aineet eli inhibiittorit

Toistuvien ihmisen hyytymistekijä IX-valmisteilla tehtyjen hoitojen jälkeen on seurattava, kehittykö potilaille neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita), ja mahdollisten vasta-aineiden pitoisuus Bethesda-yksikköinä (BU) on määritettävä soveltuvan biologisen testin avulla.

Kirjallisuudessa on raportteja, joissa osoitetaan korrelaatio tekijä IX:n vasta-aineiden ja allergisten reaktioiden esiintymisen välillä. Siksi potilailta, jotka saavat allergisia reaktioita, pitäisi tutkia inhibiittorin esiintyminen. On huomattava, että potilailla, joilla esiintyy tekijä IX:n inhibiittoreita, voi olla myöhemmin lisääntynyt tekijä IX:n aiheuttaman anafylaksian vaara.

Tekijä IX-valmisteiden aiheuttamien allergisten reaktioiden vaaran vuoksi tekijä IX:n aloitusannokset pitäisi antaa hoitavan lääkärin arvioista riippuen lääketieteellisen valvonnan alaisena paikassa, missä allergisia reaktioita voidaan hoitaa lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Tromboembolia

Tekijä IX-valmisteiden käyttöön liittyvien tromboembolisten komplikaatioiden mahdollisen riskin takia olisi aloitettava tromboottisen ja konsumptiokoagulopatian ensioireiden kliininen valvonta ja asianmukainen biologinen testaus, kun tätä tuotetta annetaan potilaille, joilla on jokin maksasairaus, leikkauksen jälkeen, vastasyntyneille/imeväisille tai potilaille, joilla on tromboosin tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) riski. Näissä tapauksissa on punnittava ALPROLIX-hoidon mahdolliset edut ja edellä esitettyjen komplikaatioiden riskit.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Potilailla, joilla on ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, korvaushoito hyytymistekijä IX:lla voi suurentaa kardiovaskulaarista riskiä.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrintikohdan tromboosi.

Eränumeron merkitseminen muistiin

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ALPROLIX-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja lääkevalmisteen tuote-erän välillä.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

Apuaineeseen liittyvät huomioon otavat seikat

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 0,3 mmol (tai 6,4 mg) per injektioampulli. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ALPROLIX-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole raportoitu. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

ALPROLIX-valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita. Hiirillä on tehty koe, jossa tutkittiin valmisteen siirtymistä istukan läpi (ks. kohta 5.3). Koska hemofilia B on naisilla harvinainen, raskauden ja imetyksen aikaisesta tekijä IX-hoidosta ei ole kokemuksia. Tämän vuoksi tekijä IX-valmistetta saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläimille tehtyjä hedelmällisyytutkimuksia ei ole suoritettu ALPROLIX-valmisteella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ALPROLIX-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (näitä saattavat olla mm. angioedeema, infuusiokohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, paukammat, alhainen verenpaine, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristuksen tunne rinnassa, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen), jotka voivat joissakin tapauksissa kehittyä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokki). Joissakin tapauksissa nämä oireet ovat pahentuneet vaikeaksi anafylaksiaksi ja ne ovat ilmenneet lähes samanaikaisesti tekijä IX:n inhibiittorien muodostumisen kanssa (ks. myös kohta 4.4). Siedätushoidon jälkeen on raportoitu nefroottista oireyhtymää hemofilia B-potilailla, joilla on tekijä IX:n inhibiittoreita ja joilla on ollut allergisia reaktioita.

Hemofilia B-potilailla saattaa kehittyä neutraloivia tekijä IX:n vasta-aineita (inhibiittoreita). Jos näitä vasta-aineita muodostuu, potilaan kliininen hoitovaste on riittämätön. Tällaisissa tapauksissa suositellaan yhteydenottoa hemofiliaan erikoistuneeseen hoitoyksikköön.

Tekijä IX-valmisteiden käyttöön liittyy mahdollinen tromboemبولisten komplikaatioiden riski, joka on tavallista suurempi matalan puhtausasteen valmisteita käytettäessä. Matalan puhtausasteen tekijä IX-valmisteiden käyttöön on liittynyt sydäninfarktia, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, laskimotromboosia ja keuhkoemboliaa. Korkean puhtausasteen tekijä IX-valmisteiden käyttöön on harvoin liittynyt tromboemبولisia komplikaatioita.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitettyjen esiintymistiheyksien määrittämiseksi tutkittiin faasin III kliinisissä tutkimuksissa ja yhdessä jatkotutkimuksessa yhteensä 153 potilasta, joilla oli vaikea hemofilia B. Altistuspäivien yhteismäärä oli 17 080 mediaanin ollessa 100 (vaihteluväli 1-351) altistuspäivää tutkimushenkilöä kohti.

Alla oleva taulukko 2 on laadittu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: ALPROLIX-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Alentunut ruokahalu	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky Huimaus Makuhäiriöt	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen
Sydän	Palpitaatio	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun parestesia Pahanhajuinen hengitys	Yleinen Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Obstruktiivinen uropatia Hematuria Munuaiskoliikki	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys Infuusiokohdan kipu	Melko harvinainen Melko harvinainen

Markkinoille tulon jälkeiset havainnot

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu inhibiittoreiden kehittymistä tekijä IX:lle ja yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaksi).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppien ja vaikeusasteen odotetaan olevan lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla. Turvallisuustietokannan laajuus ja ikäluonnehdinta lapsilla, ks. kohta 5.1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurempien kuin suositeltujen ALPROLIX-annosten vaikutuksia ei ole luonnehdittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antihemorragininen veren hyytymistekijä IX, ATC-koodi: B02BD04

Vaikutusmekanismi

Tekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 68 000 daltonia. Se on K-vitamiinista riippuva hyytymistekijä. Tekijä IX:n aktivoi sisäisellä hyytymistiellä tekijä XIa ja ulkoisella hyytymistiellä tekijä VII/kudostekijäkompleksi. Aktivoitunut tekijä IX yhdessä aktivoituneen tekijä VIII:n kanssa aktivoi tekijä X:n. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa tämän jälkeen fibrinogeenin fibriiniksi, jolloin hyytymä muodostuu. Hemofilia B on sukupuolisidonnainen perinnöllinen veren hyytymissairaus, joka johtuu tekijä IX:n pienentyneistä pitoisuuksista ja johtaa verenvuotoihin nivelissä, lihaksissa tai sisäelimissä joko spontaanisti tai tapaturman tai leikkausvamman seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä IX:n pitoisuus suurenee, jolloin hyytymistekijän puutos ja vuototaipumus hetkellisesti korjaantuvat.

ALPROLIX (eftrenonakogi alfa) on pitkävaikutteinen, täysin rekombinantti fuusioproteiini, johon sisältyy ihmisen hyytymistekijä IX. Tämä on kovalenttisesti kiinnittynyt ihmisen immunoglobuliini G1:n Fc-domeeniin ja se on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Ihmisen immunoglobuliini G1:n Fc-osa sitoutuu vastasyntyneen Fc-reseptoriin. Tämä reseptori ilmenee koko elämän ajan osana luonnollisesti esiintyvää reittiä, joka suojaa immunoglobuliineja lysosomaaliselta hajoamiselta kuljettamalla näitä proteiineja takaisin verenkiertoon, mikä johtaa niiden pitempään puoliintumisaikaan plasmassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

ALPROLIX-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa on arvioitu kahdessa monikansallisessa avoimessa avaintutkimuksessa: faasin 3 tutkimus, jota tässä kutsutaan nimellä tutkimus I, ja pediatriisilla potilailla tehty faasin 3 tutkimus, jota tässä kutsutaan nimellä tutkimus II (ks. Pediatriset potilaat).

Tutkimuksessa I verrattiin molempien estohoito-ohjelmien (kiinteästi viikon välein ja yksilöllisin välein annettu) tehoa tarvittaessa toteutettavan hoidon tehoon. Tutkimukseen otettiin yhteensä 123 aiemmin hoitoa saanutta miespotilasta (12-71-vuotiaita), joilla oli vaikea hemofilia B (≤ 2 % endogeeninen FIX:n aktiivisuus). Kaikki potilaat saivat ALPROLIX-hoitoa ja heidän tilannettaan seurattiin enintään viikolle 77 asti.

Kiinteästi viikon välein annetun estohoidon haarassa tutkimushenkilöt saivat ALPROLIX-valmistetta tavanomaiseen estohoitoon aloitusannoksen ollessa 50 IU/kg. Yksilöllisen estohoidon haarassa

tutkimushenkilöt saivat ALPROLIX-valmistetta tavanomaiseen estohoitoon kiinteänä annoksena 100 IU/kg yhden annostelujakson aikana, joka alkoi 10 päivän välein. Lisäksi tutkimuksessa I arvioitiin hemostaattista tehoa verenvuotojen hoidossa sekä perioperatiivisen hoidon aikana potilailla, joille tehtiin jokin suuri leikkaus.

Kiinteästi viikon välein ja yksilöllisin välein annettu estohoito:

Tutkimuksen I kiinteästi viikon välein annetun estohoidon haaraan osallistuneilla, arvioitavissa olleilla potilailla mediaani viikottainen annos oli 45,17 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue 38,1-53,7). Tutkimuksen I yksilöllisin välein annetun estohoidon haaraan osallistuneilla, arvioitavissa olleilla potilailla mediaani annosteluväli oli 12,53 päivää (neljännespisteiden välinen alue 10,4-13,4).

Vuositasolla lasketut mediaanivuotomäärät tutkimushenkilöillä, joilla teho oli arvioitavissa, olivat seuraavat: 2,95 (neljännespisteiden välinen alue 1,01-4,35) kiinteästi viikon välein annetun hoidon haarassa, 1,38 (neljännespisteiden välinen alue 0,00-3,43) yksilöllisten annosteluvälien haarassa ja 17,69 (neljännespisteiden välinen alue 10,77-23,24) potilailla, joille hoitoa annettiin tarvittaessa. Vuotoa ei ilmennyt lainkaan yksilöllistä estohoitoa saaneista tutkimushenkilöistä 42 %:lla ja viikoittaista estohoitoa saaneista 23,0 %:lla. Yksilöllisen annosteluvälin estohoitohaarassa potilaita, joilla oli ≥ 1 kohdenivel lähtötilanteessa, oli pienempi osuus kuin kerran viikossa annetun estohoidon haarassa (27,6 % edellisessä ja 57,1 % jälkimmäisessä ryhmässä).

On huomioitava, että vuositasolla lasketut mediaanivuotomäärät eivät ole vertailukelpoisia eri hyytymistekijäkonsentraattien välillä eivätkä eri kliinisten tutkimusten välillä.

Verenvuodon hoito: Tutkimuksen I aikana havaituista 636 vuototapahtumasta 90,4 % saatiin hallintaan yhdellä injeksiolla ja yhteensä 97,3 % enintään kahdella injeksiolla. Yhden vuototapahtuman hoidossa käytetty mediaani keskimääräinen annos injeksiota kohti oli 46,07 (neljännespisteiden välinen alue 32,86-57,03) IU/kg. Yhden vuototapahtuman hoidossa käytetty kokonaismediaaniannos oli 51,47 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue 35,21-61,73) kerran viikossa annetun estohoidon haarassa, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) yksilöllisin välein annetun estohoidon haarassa ja 46,58 IU/kg (33,33-59,41) tarvittaessa annetun hoidon haarassa.

Pediatriset potilaat

Tutkimukseen II otettiin yhteensä 30 aiemmin hoitoa saanutta miespuolista pediatria potilasta, joilla oli vaikea hemofilia B (≤ 2 % endogeeninen FIX:n aktiivisuus). Potilaat olivat alle 12-vuotiaita (15 henkilöä oli < 6 -vuotiaita ja 15 henkilöä oli 6 - < 12 -vuotiaita). Kaikki potilaat saivat ALPROLIX-hoitoa ja heidän tilannettaan seurattiin enintään viikolle 52 asti.

Kaikki 30 potilasta saivat ALPROLIX-hoitoa yksilöllisessä estohoito-ohjelmassa, joka aloitettiin antamalla 50-60 IU/kg kerran viikossa. Annosta muutettiin enintään annokseen 100 IU/kg ja valmistetta annettiin vähintään kerran viikossa ja enintään kahdesti viikossa.

Yksilöllinen estohoito:

Mediaani keskimääräinen viikoittainen ALPROLIX-annos oli 59,40 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 52,95 - 64,78 IU/kg) < 6 -vuotiailla potilailla ja 57,78 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 51,67-65,01 IU/kg) 6 - < 12 -vuotiailla potilailla. Mediaani annosteluväli oli kaiken kaikkiaan 6,99 päivää (neljännespisteiden välinen alue, 6,94-7,03) eikä mediaanissa annosteluvälissä ollut eroja ikäkohorttien välillä. Lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka viimeinen lääkärin määräämä annos oli 100 IU/kg viiden päivän välein, muiden 29 potilaan viimeiset määrätyt annokset olivat enintään 70 IU/kg kerran viikossa. 33 %:lla pediatrisista potilaista ei ilmennyt lainkaan vuotoja.

Vuositasolla laskettu mediaanivuotomäärä < 12-vuotiailla potilailla, joilla teho oli arvioitavissa, oli 1,97 (neljännespisteiden välinen alue 0,00-3,13).

Verenvuotoepisodioiden hoito: Tutkimuksen II aikana havaituista 60 vuototapahtumasta 75 % saatiin hallintaan yhdellä injektiolla ja yhteensä 91,7 % saatiin hallintaan enintään kahdella injektiolla. Verenvuototapahtuman hoitamiseksi annettu mediaani annos injektiota kohti oli 63,51 IU/kg (neljännespisteiden välinen ero 48,92-99,44). Verenvuototapahtuman hoitamiseksi annettu mediaani kokonaisannos oli 68,22 IU/kg (neljännespisteiden välinen ero 50,89-126,19).

Perioperatiivinen hoito (leikkaukseen liittyvä estohoito):

Tutkimuksessa I ja jatkotutkimuksessa suoritettiin ja arvioitiin yhteensä 29 suurta leikkausta 19 tutkimushenkilöllä (17 aikuista, 1 nuori ja 1 pediatrinen potilas, joka oli < 12-vuotias). 29 suuresta leikkauksesta 24 leikkauksessa (82,8 %) tarvittiin yksi preoperatiivinen annos hemostaasin ylläpitämiseksi leikkauksen aikana. Leikkauksenaikaisen hemostaasin ylläpitämiseksi annettu mediaani keskimääräinen annos injektiota kohti oli 94,7 IU/kg (vaihteluväli 49-152 IU/kg). Leikkauspäivänä annettu kokonaisannos vaihteli välillä 51-318 IU/kg ja kokonaisannos 14 päivän perioperatiivisella jaksolla vaihteli välillä 60-1 947 IU/kg.

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ALPROLIX-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset suoritettiin aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli vaikea hemofilia B. Tässä kohdassa esitettävät tiedot on saatu yksivaiheisen hyytymismäärityksen avulla käyttäen pioksidipohjaista aPTT-reagenssia, joka on kalibroitu tekijä IX: n plasmastandardeilla.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin ALPROLIX-valmistetta (rFIXFc) saavilla 22 tutkimushenkilöllä (\geq 19-vuotiaat). Vähintään 120 tuntia (5 päivää) kestäneen lääkkeettömän jakson jälkeen tutkimushenkilöille annettiin yksi 50 IU/kg ALPROLIX-annos. Farmakokineettiset näytteet kerättiin ennen annosta ja 11 eri ajankohtana enintään 240 tunnin (10 päivän) kuluttua annoksen jälkeen. Ei-kompartmentaalisesta analyysistä saadut, 50 IU/kg:n ALPROLIX-annoksen jälkeiset farmakokineettiset muuttujat esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: ALPROLIX-valmisteen (50 IU/kg:n annos) farmakokineettiset muuttujat

Farmakokineettiset muuttujat ¹	ALPROLIX (95 %-n CI)
	N=22
Inkrementaalinen saanto (IU/dl per IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/annos (IU*h/dl per IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/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)
Aika 1 %:iin (päivää) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Farmakokineettiset parametrit esitetään geometrisena keskiarvona (95 %-n CI)

² Nämä farmakokineettiset parametrit on saatu kompartmentaalisesta analyysistä

Lyhenteet: CI = luottamusväli; C_{max} = maksimiaktiivisuus; AUC = FIX:n aktiivisuuden aikakäyrän alle jäävä alue; t_{1/2} = terminaalinen puoliintumisaika; t_{1/2α} = jakautumisen puoliintumisaika; t_{1/2β} = eliminaation puoliintumisaika, CL = puhdistuma; V_{ss} = jakaantumistilavuus vakaan tason vaiheessa; MRT = keskimääräinen elimistössä oloaika.

ALPROLIX-valmisteen eliminaation puoliintumisaikaan (82 tuntia) vaikuttaa Fc-osa, jonka eläinmalleissa osoitettiin välittyvän neonataalisten Fc-reseptorin toistuvien reittien kautta.

Populaatiofarmakokineettinen malli kehitettiin perustuen FIX:n aktiivisuuden tietoihin, jotka saatiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 161 eri-ikäiseltä (2-76-vuotiaita) tutkimushenkilöltä, joiden paino oli 12,5-186,7 kg (12 henkilöä faasin I/2a tutkimuksessa, 123 henkilöä tutkimuksessa I ja 26 henkilöä tutkimuksessa II). Tyypillisellä 70 kg painavalla aikuisella ALPROLIX-valmisteen puhdistuman estimaatti on 2,30 dl/h ja ALPROLIX-valmisteen vakaan tilan jakautumistilavuus vastaavasti 194,8 dl. Tutkimuksissa havaittu keskimääräinen (SD) vaikutusaikaprofiili ALPROLIX-valmisteen kerta-annoksen jälkeen vaikeaa hemofilia B:tä sairastavilla potilailla on esitetty alla (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Havaittu keskimääräinen (SD) FIX:n aktiivisuus [IU/dl] yhden ALPROLIX-1kerta-annoksen jälkeen ≥ 12-vuotiailla potilailla

Annos (IU/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 Ks. kohta 4.2; NA: ei käytettävissä

Pediatriset potilaat

ALPROLIX-valmisteen farmakokineettiset muuttujat määritettiin nuorilla tutkimuksessa I (farmakokineettisiä näytteitä otettiin ennen annoksen antamista, minkä jälkeen arvioita tehtiin useina ajankohtina kunnes annoksen antamisesta oli kulunut 336 tuntia (14 päivää)) ja lapsilla tutkimuksessa II (farmakokineettisiä näytteitä otettiin ennen annoksen antamista, minkä jälkeen arvioita tehtiin 7 ajankohtana kunnes annoksen antamisesta oli kulunut 168 tuntia (7 päivää)). Taulukossa 5 esitetään 35:n alle 18-vuotiaan tutkimushenkilön pediatriasesta datasta lasketut farmakokineettiset muuttujat.

Taulukko 5: ALPROLIX-valmisteen (rFIXFc) farmakokineettisten muuttujien vertailu ikäluokittain

Farmakokineettiset parametrit ¹	Tutkimus II		Tutkimus I
	<6-vuotiaat (2, 4)	6-<12-vuotiaat (6, 10)	12-<18-vuotiaat (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dl per IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/annos (IU*h/dl per IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
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)

¹ Ei-kompartmentaalisesta analyysistä saadut farmakokineettiset parametrit esitetään geometrisena keskiarvona (95 %:n CI)
Lyhenteet: CI = luottamusväli; IR= inkrementaalinen saanto, AUC = FIX:n aktiivisuuden aikakäyrän alle jäävä alue; t_{1/2} = terminaalinen puoliintumisaika; MRT = keskimääräinen elimistössä oloaika; CL = puhdistuma; V_{ss} = jakaantumistilavuus vakaan tason vaiheessa

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaneilla tehtyä trombogeenisyystestiä (Wesslerin staasimalli) sekä rotilla ja apinoilla tehtyjen toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten (joihin sisältyi myös paikallisen toksisuuden, urosten lisääntymiselinten ja elektrokardiografisten parametrien arviointi) tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta tai alkion-/sikiönkehitystä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Hiirillä tehdyssä kokeessa, jossa tutkittiin valmisteen siirtymistä istukan läpi, ALPROLIX-valmisteen on osoitettu läpäisevän istukan pieninä määrinä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkaroosi
L-histidiini
Mannitoli
Polysorbaatti 20
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Suolahappo (pH:n säätämiseen)

Liuotin

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Vain mukana toimitettua infuusiovälineistöä saa käyttää, koska hyytymistekijä IX:n tarttuminen joidenkin injektiovälineiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Kestoaajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yhtäjaksoisesti enintään 6 kuukautta. Päivämäärä, jolloin valmiste otetaan pois jääkaapista, on syytä merkitä pakkauksen päälle. Valmistetta ei saa siirtää enää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen. Valmistetta ei saa käyttää injektiopullon päälle painetun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen tai 6 kuukauden kuluttua siitä, kun pakkaus on otettu jääkaapista, riippuen siitä, kumpi päivä on aikaisempi.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia, kun valmistetta säilytetään huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa). Jos valmistetta ei käytetä 6 tunnin kuluessa, se on hävitettävä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen varastointi ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjään vastuulla. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa varten

Jokainen pakkaus sisältää:

- kuiva-ainetta lasisessa (tyyppi 1) injektiopullossa, jossa on klorobutyylimuuttoluola
- 5 ml liuotinta lasisessa (tyyppi 1) esitäytetyssä ruiskussa, jossa on bromobutyylimuuttoluolasta valmistettu mäntätulppa
- männän varsi
- steriili injektiopullon adapteri käyttökuntoon saattamista varten
- steriili infuusiovälineistö
- alkoholipyyhe/-pyyhkeitä
- laastari/laastareita
- sideharsotaitos /-taitoksia.

Pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kussakin injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine liuosta varten valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen pakkauksessa olevan esitäytetyn ruiskun sisältämä liuotin (natriumkloridiliuos) käyttäen tähän tarkoitettua injektiopullon steriiliä adapteria.

Injektiopulloa on pyöriteltävä varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liennut.

Lisätietoja käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta voit katsoa pakkausselosteesta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta tai hiukan opaalinhoitoista sekä väritöntä. Käyttökuntoon saatetut lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai sisältää sakkaa.

Tämä valmiste on vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> /.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kuiva-aine: 250 IU eftrenonacogum alfa (n. 50 IU/ml käyttövalm. liuoksessa),

Kuiva-aine: 500 IU eftrenonacogum alfa (n. 100 IU/ml käyttövalm. liuoksessa)

Kuiva-aine: 1000 IU eftrenonacogum alfa (n. 200 IU/ml käyttövalm. liuoksessa)

Kuiva-aine: 2000 IU eftrenonacogum alfa (n. 400 IU/ml käyttövalm. liuoksessa)

Kuiva-aine: 3000 IU eftrenonacogum alfa (n. 600 IU/ml käyttövalm. liuoksessa)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

sakkaroosi, L-histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, suolahappo

Liuotin:

natriumkloridi

injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infuusiovälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria, 1 sideharsotaitos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Voit katsoa opetusvideon ALPROLIX-valmisteen valmistamisesta ja antamisesta lukemalla QR-koodin älypuhelimella tai menemällä verkkosivustolle

Lisätään QR-koodi + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytetään 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Valmistetta ei saa siirtää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine

eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ALPROLIX-valmistetta varten
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

eftrenonakogi alfa (eftrenonacogum alfa) rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ALPROLIX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ALPROLIXia
3. Miten ALPROLIXia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ALPROLIXin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Valmistus- ja anto-ohjeet

1. Mitä ALPROLIX on ja mihin sitä käytetään

ALPROLIXin vaikuttava aine on eftrenonakogi alfa, rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini. Hyytymistekijä IX on elimistön luontaisesti tuottama proteiini, joka on välttämätön veren hyytymisen ja verenvuodon pysäyttämisen kannalta.

ALPROLIX on lääke, jota käytetään verenvuotojen hoitoon ja estämiseen kaikenikäisille hemofilia B-potilaille (perinnöllinen verenvuotosairaus, joka johtuu hyytymistekijä IX: n puutteesta).

ALPROLIX valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla siten, että valmistuksessa ei käytetä lainkaan ihmisestä tai eläimestä peräisin olevia ainesosia.

Miten ALPROLIX vaikuttaa

Hemofilia B-potilaille hyytymistekijä IX puuttuu tai se ei toimi oikein. ALPROLIX-valmistetta käytetään korvaamaan puuttuva hyytymistekijä IX. ALPROLIX lisää hyytymistekijä IX:n pitoisuutta veressä ja

korjaa verenvuototaipumuksen väliaikaisesti. ALPROLIX-valmisteen sisältämä Fc-fuusioproteiini pidentää lääkkeen vaikutusaikaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ALPROLIXia

Älä käytä ALPROLIXia:

- jos olet allerginen eftrenonakogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät ALPROLIXia.

- ALPROLIXin käyttöön liittyy pieni anafylaktisen reaktion (vaikea, äkkinäinen allerginen reaktio) riski. Allergisen reaktion merkkejä voivat olla mm. yleistynyt kutina, paukamat, puristava tunne rinnassa, hengitysvaikeudet ja alhainen verenpaine. Jos sinulle ilmenee jokin näistä oireista, lopeta heti injektio ja ota yhteys lääkäriin.
- Jos sinusta tuntuu, että verenvuoto ei pysy hallinnassa sinulle määrätyllä annoksella, keskustele lääkärin kanssa, sillä ongelmat voivat johtua useasta eri syystä. Esimerkiksi eräs tunnettu komplikaatio hemofilia B:n hoidossa on vasta-aineiden (eli inhibiittorien) muodostuminen hyytymistekijä IX:lle. Vasta-aineet heikentävät hoidon vaikutusta. Lääkäri selvittää, onko kysymys tästä. Älä suurena ALPROLIX-kokonaisannosta verenvuotojen hallitsemiseksi keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Potilailla, joilla esiintyy tekijä IX:n inhibiittoreita, voi olla lisääntynyt anafylaksin riski myöhemmin annettavien tekijä IX-hoitosten aikana. Tämän vuoksi sinulta pitää tutkia inhibiittorien esiintyminen, jos sinulle tulee esimerkiksi yllä kuvatun kaltaisia allergisia reaktioita.

Tekijä IX-valmisteet voivat lisätä ei-toivottujen verihyytymien riskiä elimistössäsi, varsinkin jos sinulla on veritulpalle altistavia riskitekijöitä. Mahdollisen ei-toivotun verihyytymän oireita voivat olla mm. seuraavat: laskimoa myötäilevä kipu ja/tai arkuus, odottamaton käsivarren tai alaraajan turvotus, tai äkillinen hengenahdistus tai hengitysvaikeudet.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos sinulle on asetettava keskuslaskimokatetri, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä ja katetrointikohdan verisuonitukokset.

Tietojen kirjaaminen

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ALPROLIX-valmistetta annetaan, valmisteen nimi ja eränumero merkitään ylös.

Muut lääkevalmisteet ja ALPROLIX

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ALPROLIX-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

ALPROLIX sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 6,4 mg natriumia per injektiopullon valmistamisen jälkeen. Kerro lääkärille, jos ruokavaliossasi on natriumrajoitus.

3. Miten ALPROLIXia käytetään

ALPROLIX-hoidon aloittamisesta huolehtii lääkäri, jolla on kokemusta hemofilian hoidosta. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt (ks. kohta 7). Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

ALPROLIX annetaan injektiona laskimoon. Potilas itse tai joku muu henkilö voi antaa ALPROLIXia riittävän koulutuksen jälkeen. Lääkäri määrittää sinulle annettavan ALPROLIX-annoksen suuruuden (mitattuna kansainvälisinä yksikköinä, ”IU”). Annos riippuu yksilöllisestä hyytymistekijä IX-korvaushoidon tarpeestasi ja siitä, käytetäänkö sitä verenvuodon ehkäisemiseen vai hoitoon. Jos sinusta tuntuu, että verenvuoto ei pysy hallinnassa sinulle määrättyllä annoksella, keskustele lääkärin kanssa.

Se, miten usein tarvitset injektion, riippuu siitä, kuinka tehokkaasti ALPROLIX vaikuttaa kohdallasi. Lääkäri määrää sinut tarvittaviin laboratoriotarkastuksiin varmistaakseen, että veresi tekijä IX -pitoisuus on riittävä.

Verenvuodon hoito

ALPROLIX-annos lasketaan sinun painosi ja tavoitellun hyytymistekijä IX-pitoisuuden perusteella. Tekijä IX:n tavoitepitoisuus riippuu verenvuodon vaikeusasteesta ja vuotokohdasta.

Verenvuodon estäminen

Jos käytät ALPROLIXia verenvuodon estoon, lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen.

Tavanomainen ALPROLIX-annos on 50 IU painokiloa kohden annettuna kerran viikossa tai 100 IU painokiloa kohden annettuna 10 päivän välein. Lääkäri voi muuttaa annosta tai antoväliä. Joissakin tapauksissa, etenkin nuorille potilaille, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Käyttö lapsille ja nuorille

ALPROLIXia voidaan käyttää kaikenikäisille lapsille ja nuorille. Alle 12-vuotiaille lapsille suuremmat annokset tai tiheämmät injektiot saattavat olla tarpeen ja tavallinen annos on 50-60 IU painokiloa kohden annettuna 7 päivän välein.

Jos käytät enemmän ALPROLIXia kuin sinun pitäisi

Kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian. Käytä ALPROLIXia aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista ja tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos unohdat käyttää ALPROLIXia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota annoksesi heti kun muistat ja jatka sen jälkeen normaalin aikataulun mukaan. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

Jos lopetat ALPROLIXin käytön

Älä lopeta ALPROLIXin käyttöä kysymättä neuvoa lääkäriltä. Jos lopetat ALPROLIXin käytön, elimistösi ei ehkä pysty estämään verenvuotoa tai nykyinen verenvuoto ei lopu.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos vaikeita, äkillisiä allergisia reaktioita (anafylaktinen reaktio) ilmaantuu, pistäminen (injektio) on lopetettava heti. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee seuraavia allergisen reaktion oireita: kasvojen turvotus, ihottuma, yleistynyt kutina, paukamet, puristava tunne rinnassa, hengitysvaikeudet, injektiokohdan polte ja pistely, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, yleinen huonon olon tunne, pahoinvointi, levottomuus, nopea sydämen syke ja alhainen verenpaine.

Tätä lääkettä käytettäessä saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia.

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä): päänsärky, suun puutuminen tai pistely, kylkikipu johon liittyy verivirtsaisuutta (obstruktiivista uropatiaa).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta): huimaus, makuaistin muutokset, pahanhajuinen hengitys, väsymyksen tunne, kipu injektiokohdassa, nopea sydämen syke, verivirtsaisuus (hematuria), kipu kyljessä (munuaiskoliikki), alhainen verenpaine ja heikentynyt ruokahalu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ALPROLIXin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätymä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

ALPROLIXia voidaan säilyttää myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Kirjoita pakkauksen päälle se päivämäärä, jolloin ALPROLIX otettiin pois jääkaapista säilytettäväksi huoneenlämmössä. Valmistetta ei saa laittaa enää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Älä käytä tätä lääkettä, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä yli 6 kuukauden ajan.

Kun olet valmistanut ALPROLIXin käyttökuntoon, se pitää käyttää heti. Jos et voi käyttää käyttövalmista ALPROLIX-liuosta heti, se on käytettävä 6 tunnin kuluessa huoneenlämmössä säilytettäessä. Liuosta ei saa säilyttää jääkaapissa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

Käyttövalmis liuos on kirkas tai hiukan opaalinhohtoinen ja väritön. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.

Tämä valmiste on kertakäyttöinen.

Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ALPROLIX sisältää

Kuiva-aine:

- Vaikuttava aine on eftrenonakogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini). Kukin ALPROLIX-injektionpullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU eftrenonakogi alfaa.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, L-histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi ja suolahappo. Jos ruokavaliossasi on natriumrajoitus, ks. kohta 2.

Liutin:

5 ml natriumkloridi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ALPROLIX toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, liuosta varten. Jauhe on valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe tai kakku. Injisoitavan liuoksen valmistusta varten tarkoitettu liuotin on kirkasta, väritöntä liuosta. Käyttövalmiiksi saatettu injisoitava liuos on kirkas tai hiukan opaalinhohtoinen ja väritön.

Jokaisessa ALPROLIX-pakkauksessa on 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektionpullon adapteri, 1 infuusiövälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria ja 1 sideharsotaitos.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

България

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: ++359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: ++420 296 183 236

e-mail: mail.cz@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

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi

Fióktelepe

Tel: +36 1 998 99 47

e-mail: mail.hu@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.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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

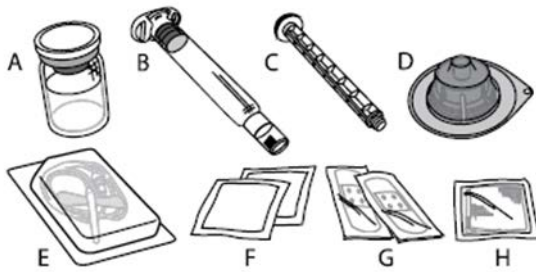
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Katso tämän selosteen toiselta puolelta kohta 7, Valmistus- ja anto-ohjeet

7. Valmistus- ja anto-ohjeet

Alla kuvataan menettelytavat ALPROLIXin käyttökuntoon valmistamiseen ja antoon.

ALPROLIX annetaan injektiona laskimoon (i.v.) sen jälkeen, kun se on tehty käyttövalmiiksi liuottamalla injektiokuiva-aine pakkauksessa olevasta esitäytetystä ruiskusta saatavaan liuottimeen. ALPROLIX-pakkaus sisältää:



- A) 1 injektiokuiva-ainepullo
- B) 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa
- C) 1 männän varsi
- D) 1 injektiopullon adapteri
- E) 1 infusiovälineistö
- F) 2 alkoholipyyhettä
- G) 2 laastaria
- H) 1 sideharsotaitos

ALPROLIX-valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa.

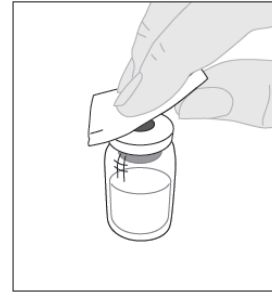
Pese kädet ennen pakkauksen avaamista.

Valmistus:

1. Tarkista pakkauksesta valmisteen nimi ja vahvuus varmistaaksesi, että lääke on oikea. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ALPROLIX-pakkauksesta. Älä käytä, jos lääke on vanhentunut.
2. Jos ALPROLIX-valmistetta on säilytetty jääkaapissa, odota jonkin aikaa, jotta ALPROLIX-valmistetta sisältävä injektiopullo (A) ja liuotinta (B) sisältävä ruisku lämpiävät huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Älä käytä ulkoisia lämmönlähteitä.
3. Aseta injektiopullo puhtaalle, tasaiselle alustalle. Poista muovinen irti napsautettava korkki ALPROLIX-injektiopullostasi.

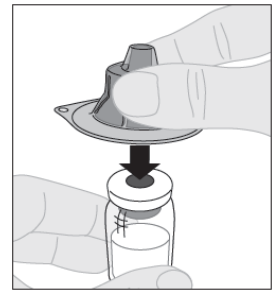


4. Pyyhi injektiopullon yläosa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä (F) ja anna sen kuivua. Älä koske injektiopullon yläosaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään pyyhkimisen jälkeen.

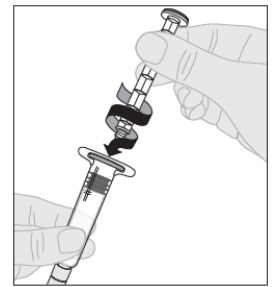


5. Irrota paperinen suojus injektiopullon kirkkaasta, muovisesta adapterista (D). Älä irrota adapteria sen suojakorkista. Älä koske injektiopullon adapteripakkauksen sisäpuolta.

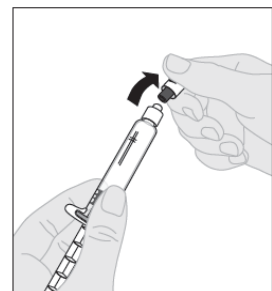
6. Pitele injektiopullon adapteria suojakorkista ja aseta se suoraan injektiopullon yläosan päälle. Paina tiukasti alaspäin, kunnes adapteri napsahtaa paikalleen injektiopullon yläosaan siten, että adapterin piikki läpäisee injektiopullon tulpan.



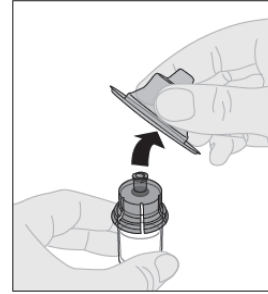
7. Kiinnitä männän varsi (C) liuotinruiskuun työntämällä männän varren kärki ruiskun männässä olevaan aukkoon. Käännä männän vartta tiukasti myötäpäivään, kunnes se on varmasti kiinni ruiskun männässä.



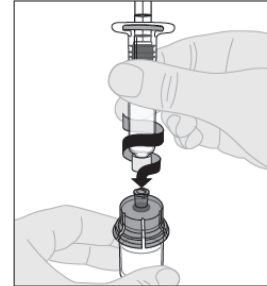
8. Katkaise valkoinen, avaamattomuuden osoittava muovinen korkki liuotinruiskusta taivuttamalla sitä lävistyksen kohdalta, kunnes se irtoaa nakshtaen. Siirrä korkki syrjään asettamalla se nurinpäin tasaiselle alustalle. Älä koske korkin sisäpuolta tai ruiskun kärkeä.



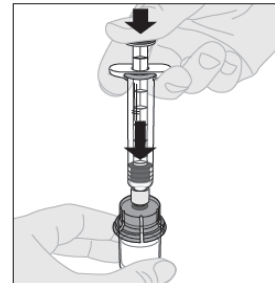
9. Ota suojakorkki pois adapterista ja hävitä se.



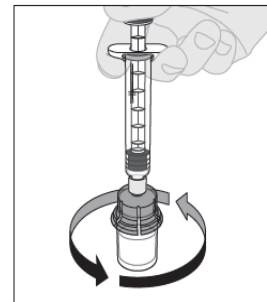
10. Liitä liuotinruisku injektiopullon adapteriin työntämällä ruiskun kärki adapterin aukkoon. Paina ja käännä ruiskua tiukasti myötäpäivään, kunnes se on varmasti kiinni.



11. Paina männän vartta hitaasti alaspäin kunnes kaikki liuotin on ALPROLIX-injektiopullossa.

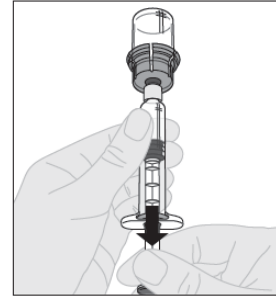


12. Ruiskun ollessa yhä kiinni adapterissa ja männän varren ollessa alhaalla pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut. Ei saa ravistaa.

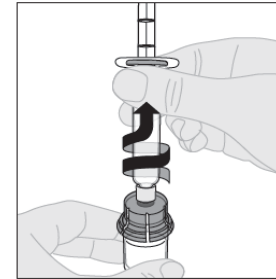


13. Lopullinen liuos pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista sekä väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

14. Varmista, että ruiskun männän varsi on edelleen painettuna kokonaan alas ja käännä injektiopullo ylösalaisin. Vedä männän vartta hitaasti niin, että kaikki liuos virtaa injektiopullon adapterin läpi ruiskuun.



15. Irrota ruisku injektiopullon adapterista vetämällä sitä varovasti ja kääntämällä injektiopulloa vastapäivään.



Huom! Jos käytät yhdellä injektioikerralla enemmän kuin yhden injektiopullon ALPROLIX-valmistetta, kukin injektiopullo on saatettava käyttökuntoon erikseen edellä esitettyjen ohjeiden mukaisesti (vaiheet 1-13) ja liuotiruisku on vedettävä pois, mutta injektiopullon adapteri jätettävä paikalleen. Käyttövalmiit liuokset voidaan vetää kustakin injektiopullosta käyttämällä yhtä isoa luerlukollista ruiskua.

16. Hävitä injektiopullo ja adapteri.

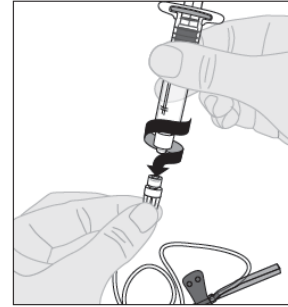
Huom! Jos liuosta ei oteta heti käyttöön, ruiskun korkki pitää laittaa varovasti takaisin ruiskun kärkeen. Älä koske ruiskun kärkeä tai korkin sisäpuolta.

Käyttövalmista ALPROLIX-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 6 tunnin ajan ennen antoa. Tämän ajan kuluttua käyttövalmis ALPROLIX on hävitettävä. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

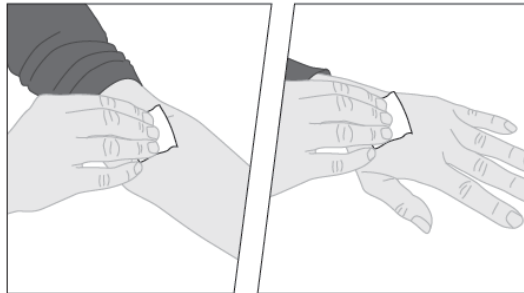
Antotapa (injektio laskimoon):

ALPROLIX annetaan käyttäen pakkauksessa olevaa infuusiovälineistöä (E).

1. Avaa infuusiovälineistön pakkaus ja poista letkun päässä oleva korkki. Kiinnitä käyttövalmista ALPROLIX-liuosta sisältävä ruisku infuusiovälineistön letkun päähän kääntämällä ruiskua myötäpäivään.



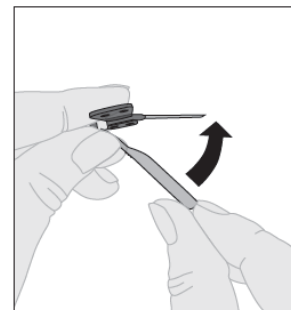
2. Käytä tarvittaessa kiristyssidettä ja valmistele injektiokohta pyyhkimällä iho hyvin pakkauksen toisella alkoholipyyhkeellä.



3. Poista kaikki ilma infuusioletkustosta painamalla männän vartta hitaasti alaspäin kunnes neste on infuusiovälineistön neulan kohdalla. Älä työnnä liuosta neulan läpi. Poista neulasta sen kirkas, muovinen suojuus.

4. Työnnä infuusiovälineistön neula laskimoon lääkärin tai sairaanhoitajan opettamalla tavalla ja poista kiristysside. Halutessasi voit kiinnittää toisella pakkauksen laastareista (G) neulan muovisiivekkeet paikalleen injektiokohtaan. Käyttövalmis valmiste on injisoitava laskimoon usean minuutin aikana. Lääkäri saattaa muuttaa suositeltua injektioopeutta, jotta olosi tuntuisi mukavammalta.

5. Injektion lopettamisen ja neulan poistamisen jälkeen neulan suojuus on käännettävä takaisin ja napsautettava neulan päälle.



6. Hävitä käytetty neula, käyttämättä jäänyt liuos, ruisku ja tyhjä injektiopullo turvallisesti asianmukaiseen sairaalajätteen säiliöön, koska nämä materiaalit voivat vahingoittaa toisia, ellei niitä hävitetä oikeaoppisesti. Tarvikkeita ei saa käyttää uudelleen.

LIITE IV
TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt eftrenonakogi alfaa koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Saatavilla olevan näytön arvioinnin jälkeen myyntiluvan haltija vahvisti yliherkkyyttä koskevan signaalin ja näin ollen päivitti valmisteyhteenvedon kohdat 4.4. ja 4.8. Yliherkkyys on tunnettu haittavaikutus hyytymistekijähoidon yhteydessä, ja anafylaksi on yliherkkyyksireaktion vaikein muoto.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Eftrenonakogi alfaa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että eftrenonakogi alfaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.