

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

ALPROLIX 250 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 500 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 1000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 2000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 3000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

ALPROLIX 250 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 250 IU af eftrenonacog alfa. Eftir blöndun inniheldur hver ml af stungulyfi, lausn u.þ.b. 50 IU af eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 IU af eftrenonacog alfa. Eftir blöndun inniheldur hver ml af stungulyfi, lausn u.þ.b. 100 IU af eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1000 IU af eftrenonacog alfa. Eftir blöndun inniheldur hver ml af stungulyfi, lausn u.þ.b. 200 IU af eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 2000 IU af eftrenonacog alfa. Eftir blöndun inniheldur hver ml af stungulyfi, lausn u.þ.b. 400 IU af eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 3000 IU af eftrenonacog alfa. Eftir blöndun inniheldur hver ml af stungulyfi, lausn u.þ.b. 600 IU af eftrenonacog alfa.

Virknin (alþjóðlegar einingar) er ákvörðuð með eins stigs storkuprófi, samkvæmt Evrópsku lyfjaskránni sem borið er saman við staðal rannsóknarstofu sem miðaður er við staðal

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar hvað varðar þátt IX. Eðlisvirkni ALPROLIX er 55-84 IU/mg prótíns.

Eftrenonacog alfa (raðbrigða storkuþáttur manna IX, Fc samrunaprótín (rFIXFc)) felur í sér 867 aínósýrur. Það er lyf sem inniheldur vel hreinsaðan þátt, framleitt með raðbrigða DNA tækni í frumulínu úr nýra mannsfósturs (HEK) án þess að utanaðkomandi prótínum úr mönnum eða dýrum sé bætt við í frumuræktun, við hreinsun eða við endanlega samsetningu.

Hjálparefni með þekkta verkun:

0,3 mmól (6,4 mg) af natríum í hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stofn: frostþurrkaður, hvítur eða beinhvítur stofn eða klumpur.

Leysir: Lausnin er tær eða litlaus.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingu hjá sjúklingum með dreyrasýki B (meðfæddur skortur á þætti IX).

ALPROLIX má nota handa öllum aldurshópum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð dreyrasýki.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ALPROLIX hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Eftirlit með meðferð

Meðan meðferð á sér stað er ráðlagt að ákvarða magn þáttar IX á viðeigandi hátt til þess að finna þann skammt sem gefa skal og tíðni endurtekinna inndælinga. Mismunandi sjúklingar kunna að sýna mismunandi svörun gagnvart þætti IX og kunna því að sýna ólíkan helmingunartíma og bata. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt byggðan á líkamsþyngd hjá sjúklingum sem eru undir eða yfir kjörþyngd. Ef um er að ræða stórar skurðaðgerðir er einkum nauðsynlegt að hafa náíð eftirlit með uppbótarmeðferð með storkugreiningu (virkni þáttar IX í blóðvökva).

Þegar notað er einfalt storkupróf byggt á *in vitro* trombólplastíntíma (aPTT) til að ákvarða virkni þáttar IX í blóðsýnum sjúklinga, getur tegund aPTT hvarfefnisins og viðmiðunarstaðallinn sem notaður er í prófinu haft áhrif á niðurstöður ákvarðana á virkni þáttar IX í blóðvökva. Þetta er sérstaklega mikilvægt þegar skipt er um rannsóknarstofu og/eða prófefnið sem notað er í prófinu.

Líklegt er að mælingar með einföldu storkuprófi þar sem notast er við aPTT hvarfefni sem inniheldur kaólín valdi of lágu mati á virkni.

Skammtar

Skammtur og lengd uppbótarmeðferðar fara eftir því hversu alvarlegur skortur á þætti IX er, eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og eftir klínísku ástandi sjúklings.

Sá fjöldi eininga sem gefinn er af raðbrigða þætti IX Fc er gefinn upp í alþjóðlegum einingum (IU) sem eru tengdar núverandi staðli Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir lyf sem innihalda þátt IX. Virkni þáttar IX í blóðvökva kemur ýmist fram sem prósentuhlutfall (miðað við eðlilegan blóðvökva manna) eða sem alþjóðlegar einingar (miðað við alþjóðlega staðla fyrir þátt IX í blóðvökva).

Ein alþjóðleg eining (IU) af virkni raðbrigða þáttar IX Fc jafngildir magni þáttar IX í einum ml af eðlilegum blóðvökva manna.

#### Meðferð eftir þörfum

Útreikningur á nauðsynlegum skammti af raðbrigða þætti IX Fc byggist á þeirri reynslu að 1 alþjóðleg eining (IU) af þætti IX á kg líkamsþyngdar hækkar virkni þáttar IX í blóðvökva sem nemur 1% af eðlilegri virkni (IU/dl). Nauðsynlegur skammtur er ákvarðaður með eftirfarandi formúlu:

Nauðsynlegar einingar = líkamsþyngd (kg) x æskileg hækkun þáttar IX (%) (IU/dl) x { margföldunarumhverfa (reciprocal) mældrar endurheimtar (IU/kg á IU/dl) }

Það magn sem gefa skal og tíðni lyfjagjafar skulu ávallt miðast við klíníska verkun í hverju tilviki fyrir sig. Ef gefa þarf endurtekna skammta til að stöðva blæðingu skal taka mið af framlengdum helmingunartíma ALPROLIX (sjá kafla 5.2). Ekki er búist við því að tími fram að hámarks virkni lengist.

Ef eftirfarandi blæðingartilvik eiga sér stað ætti virkni þáttar IX ekki að verða minni en sem nemur tilgreindri virkni í blóðvökva (í % af eðlilegu gildi eða IU/dl) á viðkomandi tímabili. Nota má töflu 1 til leiðbeiningar um skömmtun í tengslum við blæðingu og skurðaðgerðir:

Tafla 1: Leiðbeiningar varðandi skömmtun ALPROLIX til að meðhöndla blæðingu og við skurðaðgerðir

<b>Stig blæðingar / Tegund skurðaðgerðar</b>	<b>Nauðsynleg virkni þáttar IX (%) (IU/dl)</b>	<b>Skammtatíðni (klst.) / Lengd meðferðar (dagar)</b>
<u>Blæðing</u>		
Byrjun blæðingar í liðum, blæðing í vöðvum eða blæðingí munni	20-40	Endurtakið inndælingu á 48 klst. fresti þar til blæðing hefur stöðvast eftir verkjum að dæma eða sár hafa gróið.
Umfangsmeyri blæðing í liðum, blæðing í vöðvum eða margúll	30-60	Endurtakið inndælingu á 24 til 48 klst. fresti þar til verkir og bráð fötlun eru liðin hjá.
Lífshættulegar blæðingar	60-100	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
<u>Skurðaðgerð</u>		
Minni háttar skurðaðgerð þ.m.t. tanndráttur	30-60	Endurtakið inndælingu eftir 24 klst. eftir þörfum, þar til sár hafa gróið <sup>1</sup> .
<u>Stór skurðaðgerð</u>	80-100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti eftir þörfum þar til sár hafa gróið á viðunandi hátt, haldið meðferð síðan áfram í a.m.k. 7 daga til viðbótar til að viðhalda virkni þáttar IX sem nemur 30% til 60% (IU/dl).

<sup>1</sup> Hjá sumum sjúklingum og við ákveðnar aðstæður má lengja bilið milli skammta í allt að 48 klst (sjá kafla 5.2 hvað varðar upplýsingar um lyfjahvörf).

#### Fyrirbyggjandi meðferð

Ef um langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn blæðingu er að ræða er ráðlögð upphafs meðferðaráætlun annað hvort:

- 50 IU/kg einu sinni í viku og aðlaga skal skammta byggt á svörum hvers einstaklings
- 100 IU/kg einu sinni á 10 daga fresti og aðlaga skal skammta byggt á svörum hvers einstaklings. Sumum sjúklingum sem vel gengur að meðhöndla með meðferð einu sinni á 10 daga fresti mætti veita meðferð með 14 daga eða lengra millibili.

Stærsti ráðlagði skammtur til fyrirbyggjandi meðferðar er 100 IU/kg.

#### Aldraðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi sjúklinga sem eru  $\geq 65$  ára.

#### Börn

Börn undir 12 ára kunna að þurfa stærri eða tíðari skammta og ráðlagður upphafsskammtur er 50-60 IU/kg á 7 daga fresti. Sömu ráðleggingar eiga við um skammta fyrir unglunga, 12 ára og eldri, eins og fyrir fullorðna. Sjá kafla 5.1 og 5.2.

Stærsti ráðlagði skammtur til fyrirbyggjandi meðferðar er 100 IU/kg.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Ef einstaklingurinn sjálfur eða umönnunaraðili sér um lyfjagjöf er viðeigandi þjálfunar þörf.

ALPROLIX skal sprauta í bláæð á nokkrum mínútum. Hraði lyfjagjafar skal miðast við þægindi sjúklings og ætti ekki að vera meiri en sem nemur 10 ml/mín.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu (raðbrigða storkuþætti manna IX og/eða Fc hluta) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð með ALPROLIX. Ef vart verður við ofnæmiseinkenni skal ráðleggja sjúklingum að hætta notkun lyfsins tafarlaust og hafa samband við lækinn.

Upplýsa skal sjúklinga um snemmkomin merki um ofnæmisviðbrögð, svo sem kláða, almennan ofsakláða, þrengsli fyrir brjósti, mäs, lágþrýsting og bráðaofnæmi.

Ef um ofnæmislost er að ræða skal veita staðlaða læknis meðferð við losti.

#### Mótefni (hemlar)

Eftir endurtekna meðferð með lyfjum sem innihalda storkuþátt manna IX skal fylgjast með sjúklingum hvað varðar myndun hlutleysandi mótefna (hemla) og mæla skal þau í Bethesda einingum (B.U.) með viðeigandi líffræðilegum prófunum.

Í heimildum hefur verið tilkynnt um orsakasamhengi milli hemla gagnvart þætti IX og ofnæmisviðbragða. Því skal meta hvort hemlar eru fyrir hendi hjá sjúklingum sem fá ofnæmisviðbrögð. Hafa ber í huga að sjúklingar með hemla gagnvart þætti IX eru í aukinni hættu á að fá bráðaofnæmi næst þegar þeir komast í snertingu við þátt IX.

Vegna hættu á ofnæmisviðbrögðum gagnvart lyfjum sem innihalda þátt IX skal fyrsta lyfjagjöf með þætti IX fara fram undir læknisfræðilegu eftirliti á stað þar sem hægt er að veita viðeigandi læknishjálp þegar ofnæmisviðbrögð koma fram, samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

#### Segarek

Vegna mögulegrar hættu á fylgikvillum í tengslum við segamyndun við notkun lyfja sem innihalda þátt IX, skal hefja eftirlit með snemmkomnum merkjum um segamyndun við blóðstorknun eða dreifða blóðstorknun með viðeigandi líffræðilegum prófunum þegar lyfið er gefið sjúklingum með lifrarsjúkdóm, sjúklingum sem hafa gengist nýlega undir aðgerð, nýburum eða sjúklingum sem eiga segamyndun eða dreifða blóðstorknun (DIC) á hættu. Vega skal ávinning af meðferð með ALPROLIX upp á móti hættunni á þessum fylgikvillum við slíkar aðstæður.

#### Hjarta- og æðasjúkdómur

Uppbótarmeðferð með FIX getur aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma.

#### Fylgikvillar í tengslum við hollegg

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg skal íhuga hættu á fylgikvillum tengdum miðlægum bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, blóðsýkingum og segamyndun kringum hollegg.

### Skráning lotunúmers

Eindregið er mælt með því að skrá heiti og lotunúmer lyfsins í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ALPROLIX til þess að viðhalda tengingu á milli sjúklings og lotu lyfsins.

### Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem hér koma fram eiga bæði við um fullorðna og börn.

### Til athugunar í tengslum við hjálparefni

Lyfið inniheldur 0,3 mmól (eða 6,4 mg) af natríum í hverju hettuglasi. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar milliverkanir ALPROLIX við önnur lyf. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga og brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á æxlun dýra með ALPROLIX. Rannsókn var framkvæmd á flutningi um fylgju hjá músum (sjá kafla 5.3). Þar sem dreyrasyki B er sjaldgæf hjá konum liggur ekki fyrir nein reynsla af notkun þáttar IX á meðgöngu og við brjóstgjöf. Því á aðeins að nota þátt IX á meðgöngu og við brjóstgjöf ef brýna nauðsyn ber til.

### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi. Engar frjósemisrannsóknir hafa verið framkvæmdar á dýrum með ALPROLIX.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

ALPROLIX hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Mjög sjaldan hefur orðið vart við ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, sviði og stingir á innrennslisstað, kuldahrollur, roðapöt, almennur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefndrungi, ógleði, eirðarleysi, hraðtaktur, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, mäs) en þau geta í sumum tilvikum þróast yfir í alvarlegt bráðaofnæmi (þ.m.t. lost). Í sumum tilfellum hafa þessar aukaverkanir þróast yfir í alvarlegt bráðaofnæmi og þær hafa komið fram í tímasamhengi við myndun hemla gagnvart þætti IX (sjá einnig kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um nýrungaheilkenni eftir að reynt var að örva ónæmisþol hjá sjúklingum með dreyrasyki B sem voru með hemla gagnvart þætti IX og sögu um ofnæmisviðbrögð.

Sjúklingar með dreyrasyki B kunna að mynda hlutleysandi mótefni (hemla) gegn þætti IX. Ef slík mótefnahemlun á sér stað lýsir ástandið sér í ónógri klínískri svörun. Í slíkum tilvikum er ráðlagt að hafa samband við blæðaramiðstöð, sem er sérstök deild fyrir dreyrasyki..

Möguleg hætta er fyrir hendi á segareki eftir gjöf lyfja sem innihalda þátt IX og hættan er aukin eftir því sem lyfið er minna hreinsað (low purity). Notkun lyfja sem innihalda þátt IX og eru minna hreinsuð (low

purity) hefur verið sett í samhengi við hjartadrep, dreifða blóðstorknun, segamyndun í bláæðum og lungnasegarek. Notkun lyfja sem innihalda vel hreinsaðan (high purity) þátt IX er mjög sjaldan sett í samhengi við fylgikvilla sem fela í sér segarek.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðnin í töflunni hér fyrir neðan kom fram í III. stigs klínískum rannsóknum og framlengdri rannsókn hjá samtals 153 sjúklingum með alvarlega dreyrasýki B. Heildarfjöldi daga sem útsetning átti sér stað var 17.080 með að miðgildi 100 (á bilinu 1-351) daga sem útsetning átti sér stað hjá hverjum einstaklingi.

Tafla 2 sem kemur fyrir hér að neðan samræmist MedDRA flokkun eftir líffærum (flokkun eftir líffærum og ákjósanleg heiti).

Tíðni hefur verið metin samkvæmt eftirfarandi venju: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt var um með ALPROLIX í klínískum rannsóknum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkur
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur Sundl Bragðskynstruflun	Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
Æðar	Lágbrýstingur	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Náladofi í munni Andremma	Algengar Sjaldgæfar
Nýru og þvaggfæri	Þvagteppa Blóðmiga Nýrnakveisa	Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta Verkir á innrennslisstað	Sjaldgæfar Sjaldgæfar

#### Reynsla eftir markaðssetningu

Við reynslu eftir markaðssetningu hefur orðið vart við myndun hemla gagnvart FIX og ónæmi (þ.m.t. bráðaofnæmi).

#### Börn

Búist er við að tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum séu svipuð og hjá fullorðnum. Sjá dreifingu og aldursgreiningu í öryggisgagnagrunni varðandi börn í kafla 5.1

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).



## 4.9 Ofskömmun

Engin lýsing liggur fyrir á áhrifum stærri skammta en ráðlagðra skammta af ALPROLIX.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blæðingarlyf, storkuþáttur IX, ATC-flokkur: B02BD04

#### Verkunarháttur

Þáttur IX er einkeðjuglýkóprótín með u.þ.b. 68.000 daltona mólmassa. Hann er K-vítamínháður storkuþáttur. Þáttur IX er virkjaður af þætti XIa í innra storkuferlinu og af þætti VII/vefjaþáttarefnaflóka í ytra ferlinu. Virkjaður þáttur IX notaður samhliða virkjuðum þætti VIII virkjar þátt X. Virkjaður þáttur X umbreytir próþrombíni yfir í þrombín. Þrombín umbreytir síðan fibrínógeni yfir í fibrín og þá storknar blóðið. Dreyrasýki B er X-tengd arfgeng röskun á blóðstorknun sem stafar af lækkuðum gildum þáttar IX og veldur blæðingu inn í liði, vöðva eða innri líffæri, ýmist af sjálfu sér eða vegna áverka af völdum slysa eða skurðaðgerða. Með uppbotar meðferð hækkar gildi þáttar IX í blóðvökva og þar með er unnt að leiðrétta tímabundið skort á þættinum og leiðrétta tilhneigingu til blæðingar.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) er fullkomlega raðbrigða samrunaprótín með langvarandi virkni, sem felur í sér storkuþátt manna IX sem er tengdur á samgildan hátt við Fc hluta immúnóglóbúlíns manna G1 og framleiddur með raðbrigða DNA tækni.

Fc svæði immúnóglóbúlíns manna G1 binst Fc viðtaka nýbura. Þessi viðtaki er tjáður allt lífið sem hluti af náttúrulegri leið sem verndar immúnóglóbúlín gegn niðurbroti í leysikornum með því að koma þessum prótínunum aftur inn í blóðrás, sem veldur löngum helmingunartíma í blóðvökva.

#### Verkun og öryggi

Öryggi, verkun og lyfjahvörf ALPROLIX voru metin í 2 fjölþjóðlegum, opnum, lykilrannsóknunum; 3. stigs rannsókn nefnd rannsókn I og 3. stigs rannsókn á börnum nefnd rannsókn II (sjá Börn).

Í rannsókn I var verkun fyrirbyggjandi meðferðaráætlananna tveggja (með föstu vikulegu millibili og með einstaklingsmiðuðu millibili) borin saman við meðferð eftir þörfum, hvor fyrir sig. Í rannsókninni tóku alls þátt 123 karlkyns sjúklingar sem þegar höfðu fengið meðferð (12 til 71 ára) og voru með alvarlega dreyrasýki B ( $\leq 2\%$  innræn FIX virkni). Allir sjúklingar fengu meðferð með ALPROLIX og þeim var fylgt eftir í allt að 77 vikur.

Í arminum þar sem meðferð var veitt með föstu vikulegu millibili fengu einstaklingar ALPROLIX sem venjubundna fyrirbyggjandi meðferð og var hún hafin með 50 IU/kg. Í arminum þar sem meðferð var veitt með einstaklingsmiðuðu millibili fengu einstaklingar ALPROLIX sem venjubundna fyrirbyggjandi meðferð með föstum skammti sem nam 100 IU/kg á skammtabili sem hófst á 10 daga fresti. Auk þess var blæðingastöðvandi verkun til þess að meðhöndla blæðingartilvik metin í rannsókn I; og ákvörðuð verkun gegn blæðingum í tengslum við aðgerð hjá einstaklingum sem þurfa að gangast undir stórar skurðaðgerðir.

#### Fyrirbyggjandi meðferð með föstu vikulegu millibili og með einstaklingsmiðuðu millibili:

Hjá metanlegum einstaklingum sem tóku þátt í arminum þar sem fyrirbyggjandi meðferð var veitt með föstu vikulegu millibili í rannsókn I, var miðgildi vikuskammts 45,17 IU/kg (fjórðungsbil 38,1-53,7). Hjá metanlegum einstaklingum sem tóku þátt í arminum þar sem fyrirbyggjandi meðferð var veitt með einstaklingsmiðuðu millibili í rannsókn I, var miðgildi millibils 12,53 dagar (fjórðungsbil 10,4-13,4).

Miðgildi tíðni blæðingar hjá einstaklingum þar sem unnt var að meta verkun var 2,95 (fjórðungsbil 1,01-4,35) hjá einstaklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með föstu vikulegu millibili, 1,38 (fjórðungsbil 0,00-3,43) hjá einstaklingum sem fengu meðferð með einstaklingsmiðuðu millibili og 17,69 (fjórðungsbil 10,77-23,24) hjá einstaklingum sem fengu meðferð eftir þörfum. Engin blæðingartilvik komu fram hjá 42% einstaklinga meðan á einstaklingsmiðaðri fyrirbyggjandi meðferð stóð og hjá 23,0% einstaklinga meðan á vikulegri fyrirbyggjandi meðferð stóð. Lægra hlutfall einstaklinga sem fékk fyrirbyggjandi meðferð með einstaklingsmiðuðu millibili sýndi  $\geq 1$  marklið við grunnviðmið en í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð með vikulegu millibili (27,6% og 57,1%, í þessari röð). Athuga skal að ekki er hægt að bera saman miðgildi tíðni blæðingar við mismunandi þéttni þáttar og í mismunandi klínískum rannsóknum.

*Meðferð við blæðingu:* Af 636 blæðingartilvikum sem komu fram í rannsókn I tókst að meðhöndla 90,4% með 1 inndælingu og í heildina tókst að meðhöndla 97,3% með 2 eða færri inndælingum. Miðgildi meðalskammts í hverri inndælingu til þess að meðhöndla blæðingartilvik var 46,07 (fjórðungsbil 32,86-57,03) IU/kg. Miðgildi heildarskammts til þess að meðhöndla blæðingartilvik var 51,47 IU/kg (fjórðungsbil 35,21-61,73) í vikulega fyrirbyggjandi arminum, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) í fyrirbyggjandi arminum með einstaklingsmiðuðu millibili og 46,58 IU/kg (33,33-59,41) í arminum þar sem meðferð var gefin eftir þörfum.

### Börn

Í rannsókn II tóku alls þátt 30 drengir sem þegar höfðu fengið meðferð og voru með alvarlega dreyrasyki B ( $\leq 2\%$  innræn FIX virkni). Sjúklingarnir voru yngri en 12 ára (15 voru  $< 6$  ára og 15 voru 6 til  $< 12$  ára). Öllum sjúklingum sem fengu meðferð með ALPROLIX var fylgt eftir í allt að 52 vikur.

Allir sjúklingarnir 30 voru meðhöndlaðir með ALPROLIX samkvæmt meðferðaráætlun með einstaklingsmiðuðum fyrirbyggjandi skammti, fyrst í stað með 50-60 IU/kg á 7 daga fresti og síðan var skammturinn aðlagður í að hámarki 100 IU/kg með skammtabili sem var að lágmarki einu sinni í viku og að hámarki tvisvar í viku.

### *Fyrirbyggjandi meðferð með einstaklingsmiðuðu millibili:*

Miðgildi meðal vikuskammts af ALPROLIX var 59,40 IU/kg og (fjórðungsbil 52,95 til 64,78 IU/kg) hjá einstaklingum sem voru  $< 6$  ára og 57,78 IU/kg (fjórðungsbil 51,67 til 65,01 IU/kg) hjá einstaklingum sem voru 6 til  $< 12$  ára. Heildar miðgildi skammtabils var 6,99 dag (fjórðungsbil 6,94 til 7,03) og enginn munur var á miðgildi skammtabils eftir aldursþópum. Hjá einum sjúklingi var síðasti ávísaði skammtur 100 IU/kg á 5 daga fresti, en annars voru síðustu ávísuðu skammtarnir hjá hinum sjúklingunum 29 allt að 70 IU/kg á 7 daga fresti. Engin blæðingartilvik komu fram hjá 33% barna.

Miðgildi tíðni blæðingar hjá einstaklingum sem voru  $< 12$  ára þar sem unnt var að meta verkun var 1,97 (fjórðungsbil 0,00-3,13).

*Meðferð við blæðingu:* Af þeim 60 blæðingartilvikum sem fram komu í rannsókn II tókst að meðhöndla 75% með 1 inndælingu og alls tókst að meðhöndla 91,7% blæðingartilvika með 2 eða færri inndælingum. Miðgildi meðalskammts í inndælingu til þess að meðhöndla blæðingartilvik var 63,51 (fjórðungsbil 48,92-99,44) IU/kg. Miðgildi heildarskammts til þess að meðhöndla blæðingartilvik var 68,22 IU/kg (fjórðungsbil 50,89-126,19).

### *Meðferð í tengslum við skurðaðgerð (fyrirbyggjandi meðferð við skurðaðgerð):*

Alls voru 29 stórar skurðaðgerðir framkvæmdar og metnar hjá 19 einstaklingum (17 fullorðnum, 1 unglings og 1 barni sem var  $< 12$  ára) í rannsókn I og framlengdri rannsókn. Af stóru skurðaðgerðunum 29 kölluðu 24 skurðaðgerðir (82,8%) á stakan skammt fyrir aðgerð til þess að viðhalda blóðstöðvandi

virgni meðan á skurðaðgerð stóð. Miðgildi meðalskammts í inndælingu til þess að viðhalda blóðstöðvandi virgni meðan á skurðaðgerð stóð var 94,7 IU/kg (á bilinu: 49 til 152 IU/kg). Heildarskammtur daginn sem skurðaðgerð fór fram var á bilinu 51 til 318 IU/kg og heildarskammtur á 14 daga tímabilinu kringum aðgerð var á bilinu 60 til 1.947 IU/kg.

## 5.2 Lyfjahvörf

Allar lyfjahvarfarannsóknir á ALPROLIX voru framkvæmdar á sjúklingum með alvarlega dreyrasýki B sem höfðu fengið meðferð áður. Upplýsingarnar sem koma fram í þessum kafla eru fengnar með eins skrefs storkuprófi með aPTT prófunarefni sem inniheldur kísil og er kvarðað samkvæmt blóðvökvastaðli fyrir þátt IX.

Lyfjahvörf voru metin hjá 22 einstaklingum ( $\geq 19$  ára) sem fengu ALPROLIX (rFIXFc). Að loknu skolunarferli sem stóð yfir í a.m.k. 120 klst. (5 daga) fengu einstaklingarnir stakan skammt með 50 IU/kg af ALPROLIX. Lyfjahvarfasýnum var safnað fyrir skömmtun og síðan á 11 tímápunktum allt að 240 klst. (10 dögum) eftir skömmtun. Lyfjahvarfabreytur óhólfuðu greiningarinnar sem komu fram eftir 50 IU/kg skammt af ALPROLIX er að finna í töflu 3.

Tafla 3: Lyfjahvarfabreytur fyrir ALPROLIX (50 IU/kg skammtur)

Lyfjahvarfabreytur <sup>1</sup>	ALPROLIX (95% CI)
	N=22
Stigvaxandi heimtur (IU/dl á IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/skammtur (IU*klst./dl á IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/klst./kg)	3,17 (2,85-3,51)
t <sub>1/2</sub> (klst.)	77,60 (70,05-85,95)
t <sub>1/2α</sub> (klst.) <sup>2</sup>	5,03 (3,20-7,89)
t <sub>1/2β</sub> (klst.) <sup>2</sup>	82,12 (71,39-94,46)
MRT (klst.)	95,82 (88,44-106,21)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tími fram að 1% (dagar) <sup>2</sup>	11,22 (10,20-12,35)

<sup>1</sup> Lyfjahvarfabreytur koma fram sem margfeldismeðaltal (95% CI)

<sup>2</sup> Þessar lyfjahvarfabreytur eru fengnar úr hólfuðu greiningunni

**Skammstafanir:** CI = öryggisbil; C<sub>max</sub> = hámarksvirgni; AUC = flatarmál undir FIX virknitímaferlinum; t<sub>1/2</sub> = lokahelmingunartími; t<sub>1/2α</sub> = helmingunartími dreifingar; t<sub>1/2β</sub> = helmingunartími brotthvarfs; CL = úthreinsun; V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi; MRT = meðaldvalartími.

Helmingunartími brotthvarfs fyrir ALPROLIX (82 klst.) verður fyrir áhrifum af Fc svæðinu, en komið hefur í ljós í dýralíkönum að því er miðlað með hringrásum Fc viðtaka hjá nýburum.

Þýðislikan fyrir lyfjahvörf var búið til byggt á upplýsingum um FIX virkni hjá 161 einstaklingi á öllum aldri (2-76 ára) sem vógu á bilinu 12,5 kg til 186,7 kg í þremur klínískum rannsóknum (12 einstaklingar í 1/2a. stigs rannsókn, 123 einstaklingar í rannsókn I og 26 einstaklingar í rannsókn II). Mat á úthreinsun fyrir ALPROLIX hjá dæmigerðum fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg er 2,30 dl/klst. og dreifingarrúmmál ALPROLIX við stöðugt ástand er 194,8 dl, í þessari röð. Merkjanlegar meðal (SD) upplýsingar varðandi virknitíma eftir stakan skammt af ALPROLIX hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki B koma fram hér að neðan (sjá töflu 4).

Tafla 4: Merkjanleg meðal (SD) FIX virkni [IU/dL] eftir stakan skammt af ALPROLIX1 hjá sjúklingum ≥12 ára

Skammtur (IU/kg)	10 mínútur	1 klst.	3 klst.	6 klst.	24 klst.	48 klst.	96 klst.	144 klst.	168 klst.	192 klst.	240 klst.	288 klst.
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)

<sup>1</sup> Sjá kafla 4.2; NA: Liggur ekki fyrir

### Börn

Lyfjahvarfabreytur fyrir ALPROLIX voru ákvarðaðar fyrir unglunga í rannsókn I (lyfjahvarfasýnum var safnað fyrir skömmun og síðan var framkvæmt mat á ýmsum tímupunktum allt að 336 klst. (14 dögum) eftir skömmun) og hjá börnum í rannsókn II (lyfjahvarfasýnum var safnað fyrir skömmun og síðan var framkvæmt mat á 7 tímupunktum 168 klst. (7 dögum) eftir skömmun). Í töflu 5 er að finna lyfjahvarfabreytur reiknaðar út frá upplýsingum um 35 börn yngri en 18 ára.

Tafla 5: Samanburður á lyfjahvarfabreytum fyrir ALPROLIX (rFIXFc) eftir aldursflokkum

Lyfjahvarfabreytur <sup>1</sup>	Rannsókn II		Rannsókn I
	<6 ára (2, 4)	6 til <12 ára (6, 10)	12 til <18 ára (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dl á IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/skammtur (IU*klst./dl á IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t <sub>1/2</sub> (klst.)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (klst.)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/klst./kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

<sup>1</sup> Lyfjahvarfabreytur úr óhólfuðum greinum koma fram sem margfeldismeðaltal (95% CI) Skammstafanir: CI = öryggisbil; IR = stigvaxandi heimtur; AUC = flatarmál undir FIX virknitímaferlinum; t<sub>1/2</sub> = lokahelmingunartími; MRT = meðaldvalartími; CL = úthreinsun; V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli prófa á segamyndun hjá kanínum (Wessler-líkani) og rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sem fólu í sér mat á staðbundnum eiturverkunum, æxlunarfærum karldýra og breytum varðandi hjartalínurit) hjá rottum og öpum. Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun eða þroska fósturvísa og fóstura. Í rannsókn á flutningi um fylgju reyndist ALPROLIX berast í fylgju hjá músum í litlu magni.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Stofn

Súkrósi

L-histidín

Mannitól

Pólýsorbat 20

Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)

Saltsýra (til pH aðlögunar)

#### Leysir

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Aðeins skal nota meðfylgjandi innrennslisett þar sem meðferð getur brugðist ef storkupáttur IX áso gast á innra byrði inndælingarbúnaðar.

### 6.3 Geymsluþol

#### Órofið hettuglas

4 ár

Meðan á geymslutíma stendur má geyma lyfið við stofuhita (allt að 30°C) eitt samfellt tímabil sem ekki er lengra en 6 mánuðir. Skrá skal dagsetninguna þegar lyfið er tekið úr kæli á öskjuna. Eftir geymslu við stofuhita má ekki setja lyfið aftur í kæli. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem prentuð er á hettuglasið eða sex mánuðum eftir að askjan er fjarlægð úr kæli, hvort sem fyrir kemur.

#### Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 6 klst. þegar lyfið hefur verið geymt við stofuhita (allt að 30°C). Farga verður lyfinu ef það er ekki notað innan 6 klst. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda. Verjið lyfið gegn beinu sólarljósi.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins eða lyfjagjafar**

Hver pakkning inniheldur:

- stofn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með klóróbútýl gúmmítappa
- 5 ml af leysi í áfylltri sprautu úr gleri af gerð 1 með klóróbútýl gúmmíbullutappa
- bullustöng
- sæft millistykki til blöndunar fyrir hettuglas
- sæft innrennslisett
- sprittþurrku(r)
- plástur/plástra
- grisju(r).

Pakkningastærð með 1.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Blanda verður stungulyfsstofninum í hverju hettuglasi við meðfylgjandi leysi (natríumklóríðlausn) úr áfylltri sprautu og nota skal til þess sæft millistykki til blöndunar fyrir hettuglas.

Þyrlla skal hettuglasinu varlega þar til allur stofninn hefur leyst upp.

Sjá fylgiseðil hvað varðar frekari upplýsingar um blöndun og lyfjagjöf.

Blandaða lausnin á að vera tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus. Skoða skal blandað lyf með tilliti til agna og upplíttunar fyrir gjöf. Ekki skal nota lausnir sem eru gruggugar eða ef vart verður við botnfall.

Þetta lyf er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. maí 2016

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

ALPROLIX 250 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 500 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 1000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 2000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn

ALPROLIX 3000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn  
eftrenonacog alfa  
raðbrigða storkuþáttur IX, Fc samrunaprótín

#### 2. VIRK(T) EFNI

Stofn: 250 IU eftrenonacog alfa (u.þ.b. 50 IU/ml eftir blöndun),

Stofn: 500 IU eftrenonacog alfa (u.þ.b. 100 IU/ml eftir blöndun)

Stofn: 1000 IU eftrenonacog alfa (u.þ.b. 200 IU/ml eftir blöndun)

Stofn: 2000 IU eftrenonacog alfa (u.þ.b. 400 IU/ml eftir blöndun)

Stofn: 3000 IU eftrenonacog alfa (u.þ.b. 600 IU/ml eftir blöndun)

#### 3. HJÁLPAEFNI

Stofn:

súkrósi, L-histidín, mannítól, pólýsorbat 20, natríumhýdroxíð, saltsýra.

Leysir:

natríumklóríð

vatn f. stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Innihald: 1 hettuglas með stofni, 5 ml af leysi í áfylltri sprautu, 1 bullustöng, 1 millistykki f. hettuglas, 1 innrennslissett, 2 sprittþurrkur, 2 plástrar, 1 grisja

## **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð, eftir blöndun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Upplýsingamyndband um blöndun og gjöf ALPROLIX er aðgengilegt með því að skanna QR-kóðann með snjallsíma eða í gegnum vefsíðuna

QR kóði sem fylgja skal með + <http://www.alprolix-instructions.com/>

## **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

## **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notið innan 6 klst. eftir blöndun.

## **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Má geyma við stofuhita (allt að 30°C) eitt samfellt tímabil í allt að 6 mánuði. Má ekki setja aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita.

Dags. sem lyfið var fjarlægt úr kæli:

## **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

## **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}

SN: {númer}

NN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ALPROLIX 250 IU stungulyfsstofn,

ALPROLIX 500 IU stungulyfsstofn

ALPROLIX 1000 IU stungulyfsstofn

ALPROLIX 2000 IU stungulyfsstofn

ALPROLIX 3000 IU stungulyfsstofn

eftrenonacog alfa  
raðbrigða storkupáttur IX  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

**6. ANNAD**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN Á ÁFYLLTRI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir ALPROLIX  
natríumklóríð  
vatn f. stungulyf

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**ALPROLIX 250 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ALPROLIX 500 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ALPROLIX 1000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ALPROLIX 2000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn**  
**ALPROLIX 3000 IU stungulyfsstofn og leysir, lausn**

eftrenonacog alfa raðbrigða storkupáttur IX, Fc samrunaprótín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ALPROLIX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ALPROLIX
3. Hvernig nota á ALPROLIX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ALPROLIX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

#### 1. Upplýsingar um ALPROLIX og við hverju það er notað

ALPROLIX inniheldur virka innihaldsefnið eftrenonacog alfa, raðbrigða storkupátt IX, Fc samrunaprótín. Þáttur IX er prótín sem framleitt er á náttúrulegan hátt í líkamanum og sem er nauðsynlegt til þess að blóð geti storknað og þannig stöðvað blæðingu.

ALPROLIX er lyf sem er notað til þess að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingu hjá öllum aldurshópum sjúklinga með dreyrasýki B (arfgeng blæðingarröskun sem stafar af skorti á þætti IX).

ALPROLIX er búið til með raðbrigðataekni án viðbætingar nokkurra efna úr mönnum eða dýrum í framleiðsluferlinu.

#### Hvernig ALPROLIX virkar

Hjá sjúklingum með dreyrasýki B skortir þátt IX eða hann virkar ekki sem skyldi. ALPROLIX er notað til þess að bæta upp fyrir skort eða vöntun á þætti IX. ALPROLIX eykur magn IX þáttar í blóðinu og

leiðréttir tímabundið tilhneigingu til blæðingar. Fc samrunaprótínið í ALPROLIX lengir þann tíma sem lyfið virkar.

## 2. Áður en byrjað er að nota ALPROLIX

### Ekki má nota ALPROLIX:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eftrenonacog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en ALPROLIX er notað.

- Það er lítil hættu á að þú fái bráðaofnæmisviðbrögð (alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð) gagnvart ALPROLIX. Merki um ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið almennur kláði, ofsakláði, þrengsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar og lágur blóðþrýstingur. Ef einhver þessara einkenna koma fram skal hætta inndælingu tafarlaust og hafa samband við lækinn.
- Leitið ráða hjá læknum ef þú telur að ekki takist að meðhöndla blæðinguna með þeim skammti sem þú færð þar sem ýmsar ástæður geta legið að baki þessu. Til dæmis er myndun mótefna (einnig þekkt sem hemlar) gegn þætti IX þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð við dreyrasýki B. Mótefnin koma í veg fyrir að meðferðin virki á réttan hátt. Læknirinn myndi athuga þetta. Ekki auka heildarskammtinn af ALPROLIX til þess að meðhöndla blæðingu án þess að ræða við lækinn.

Sjúklingar með hemil gagnvart þætti IX kunna að eiga aukna hættu á bráðaofnæmi við síðari meðferð með þætti IX. Ef þú færð ofnæmisviðbrögð eins og lýst er hér að ofan ætti því að framkvæma próf til þess að athuga hvort hemill sé fyrir hendi.

Lyf sem innihalda þátt IX kunna að auka hættu á óæskilegum blóðtöppum í líkamanum, einkum ef þú ert með áhættuþætti hvað varðar myndun blóðtappa. Hugsanleg einkenni um að óæskilegur blóðtappi sé fyrir hendi eru m.a.: verkir og/eða eymsli uppeftir æð, óvæntur þroti í handlegg eða fótlegg eða skyndileg mæði eða erfiðleikar við öndun.

### Fylgikvillar í tengslum við hollegg

Ef þú þarft á miðlægum bláæðalegg (*central venous access device*, CVAD) að halda skal íhuga fylgikvilla tengda miðlægum bláæðalegg, svo sem staðbundnar sýkingar, bakteríur í blóðinu og blóðtappa kringum hollegg.

### Skráning

Eindregið er mælt með því að skrá heiti og lotunúmer lyfsins í hvert skipti sem ALPROLIX er gefið.

### Notkun annarra lyfja samhliða ALPROLIX

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

ALPROLIX hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **ALPROLIX inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 6,4 mg af natríum í hettuglasi eftir blöndun. Láttu lækninn vita ef þú ert á natríumskertu mataræði.

### **3. Hvernig nota á ALPROLIX**

Meðferð með ALPROLIX er hafin af lækni með reynslu af umönnun sjúklinga með dreyrasýki. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um (sjá kafla 7). Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

ALPROLIX er gefið með inndælingu í æð. Þú eða einhver annar getur gefið ALPROLIX eftir að hafa fengið fullnægjandi þjálfun. Læknirinn mun ákvarða skammtinn af ALPROLIX (í alþjóðlegum einingum eða „IU“). Skammturinn fer eftir þínum sérstöku þörfum hvað varðar uppbótarmeðferð með þætti IX og eftir því hvort hann er notaður til að fyrirbyggja eða meðhöndla blæðingu. Láttu lækninn vita ef þú telur að ekki takist að meðhöndla blæðinguna með þeim skammti sem þú færð.

Hversu oft þú færð inndælingu fer eftir því hversu vel ALPROLIX virkar fyrir þig. Læknirinn mun sjá til þess að viðeigandi rannsóknir séu gerðar til þess að tryggja að þú sért með nægilegt magn af þætti IX í blóðinu.

#### **Meðferð við blæðingu**

Skammturinn af ALPROLIX er reiknaður eftir líkamsþyngd þinni og æskilegu magni þáttar IX. Markgildi þáttar IX fer eftir því hversu alvarleg blæðingin er og hvar hún er staðsett.

#### **Fyrirbygging blæðingar**

Ef þú notar ALPROLIX til þess að koma í veg fyrir blæðingu mun læknirinn reikna út skammtinn fyrir þig.

Venjulegur skammtur af ALPROLIX er 50 IU á kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni í viku eða 100 IU á kg líkamsþyngdar gefinn á 10 daga fresti. Læknirinn kann að aðlaga skammtinn eða bilið. Í sumum tilvikum getur reynst nauðsynlegt að stytta skammtabil eða gefa stærri skammta, einkum hjá yngri sjúklingum.

#### **Notkun handa börnum og unglingum**

ALPROLIX má nota handa börnum og unglingum á öllum aldri. Hjá börnum yngri en 12 ára kann að vera þörf á stærri skömmtum eða tíðari inndælingum og venjulegi skammturinn er 50 til 60 IU á kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á 7 daga fresti.

#### **Ef notaður er stærri skammtur ALPROLIX en mælt er fyrir um**

Láttu lækninn vita eins fljótt og auðið er. Alltaf skal nota ALPROLIX nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

#### **Ef gleymist að nota ALPROLIX**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu skammtinn um leið og þú manst eftir því og fylgdu svo áfram venjulegri skammtaáætlun. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef hætt er að nota ALPROLIX**

Ekki hætta að nota ALPROLIX án samráðs við lækinn. Ef hætt er að nota ALPROLIX er ekki víst að þú njótir varnar gegn blæðingu og ekki er víst að blæðing sem þegar á sér stað stöðvist.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð) koma fram, þarf að stöðva inndælinguna tafarlaust. Þú verður að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum um ofnæmisviðbrögð: þota í andliti, útbrotum, almennum kláða, ofsakláða, þrengslum fyrir brjósti, öndunarerfiðleikum, sviða og stingjum á stungustað, kuldahrolli, roðapoti, höfuðverk, almennri vanlíðan, ógleði, eirðarleysi, hröðum hjartslætti og lágum blóðþrýstingi.

Eftirfarandi aukaverkanir kunna að koma fram við notkun lyfsins.

### **Algengar aukaverkanir (kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

Höfuðverkur, dofi eða náladofi í munni, verkir í síðu ásamt blóði í þvagi (þvagteppa).

**Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):** Sundl, breytt bragðskyn, andremma, þreyta, verkir á stungustað, hraður hjartsláttur, blóð í þvagi (blóðmiga), verkir í síðu (nýrnakveisa), lágur blóðþrýstingur og minnkuð matarlyst.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á ALPROLIX**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Einnig má geyma ALPROLIX við stofuhita (allt að 30°C) eitt samfelld tímabil sem ekki er lengra en 6 mánuðir. Skrá skal dagsetninguna á öskjuna þegar ALPROLIX er tekið úr kæli og látið standa við stofuhita. Eftir geymslu við stofuhita má ekki setja lyfið aftur í kæli.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áletrun hettuglassins á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Ekki nota lyfið ef það hefur verið geymt við stofuhita lengur en 6 mánuði.

Þegar búið er að blanda ALPROLIX skal nota það strax. Ef ekki er hægt að nota blandaða ALPROLIX lausn tafarlaust skal nota hana innan 6 klst ef hún er geymd við stofuhita. Ekki setja lausnina í kæli eftir blöndun. Verjið lausnina gegn beinu sólarljósi.

Blandaða lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus. Ekki skal nota lyfið ef það er gruggugt eða inniheldur sýnilegar agnir.

Þetta lyf er aðeins einnota.

Farga skal ónotaðri lausn á viðeigandi hátt. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **ALPROLIX inniheldur**

#### Stofn:

- Virka innihaldsefnið er eftrenonacog alfa (raðbrigða storkuþáttur IX, Fc samrunaprótín). Hvert hettuglas af ALPROLIX inniheldur 250, 500, 1000, 2000 eða 3000 IU af eftrenonacog alfa.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, L-histidín, mannítól, pólýsorbat 20, natríumhýdroxíð og saltsýra. Ef þú ert natríumskertu mataræði, sjá kafla 2.

#### Leysir:

5 ml natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf

### **Lýsing á útliti ALPROLIX og pakkingastærðir**

ALPROLIX er afgreitt sem stungulyfsstofn og leysir, lausn. Stofninn er hvítur eða beinhvítur stofn eða klumpur. Leysirinn sem fylgir með til að undirbúa lausnina til inndælingar er tær, litlaus lausn. Eftir blöndun er lausnin til inndælingar tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus.

Hver pakking af ALPROLIX inniheldur 1 hettuglas með stofni, 5 ml af leysi í áfylltri sprautu, 1 bullustöng, 1 millistykki fyrir hettuglas, 1 innrennslissett, 2 sprittþurrkur, 2 plástra og 1 grisju.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

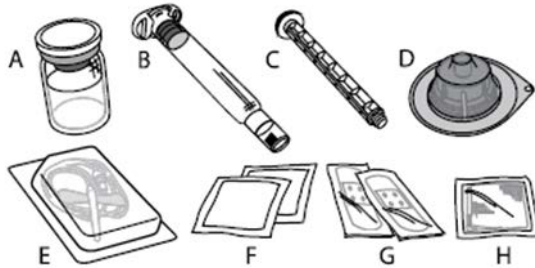
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Snúið fylgiseðlinum til að sjá kafla 7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

## 7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

Ferlið hér á eftir lýsir undirbúningi og lyfjagjöf ALPROLIX.

ALPROLIX er gefið með inndælingu í bláæð eftir að inndælingarstofninn hefur verið leystur upp með leysinum sem fylgir í áfylltu sprautunni. Pakkningin með ALPROLIX inniheldur:



- A) 1 hettuglas með stofni
- B) 5 ml af leysi í áfylltri sprautu
- C) 1 bullustöng
- D) 1 millistykki fyrir hettuglas
- E) 1 innrennslisett
- F) 2 sprittþurrkur
- G) 2 plástrar
- H) 1 grisja

ALPROLIX skal ekki blanda við aðrar lausnir til inndælingar eða innrennslis.

Þvoið hendur áður en pakkningin er opnuð

### Undirbúningur:

1. Athugið heiti og styrk á pakkningunni til þess að tryggja að það innihaldi rétt lyf. Athugið fyrningardagsetninguna á öskjunni með ALPROLIX. Notið ekki ef lyfið er útrunnið.
2. Ef ALPROLIX hefur verið geymt í kæli skal láta hettuglasið með ALPROLIX (A) og sprautuna með leysinum (B) ná stofuhita fyrir notkun. Notið ekki utanaðkomandi hitagjafa.
3. Setjið hettuglasið á hreint og slétt yfirborð. Fjarlægjið plastmellulokið af hettuglasinu með ALPROLIX.

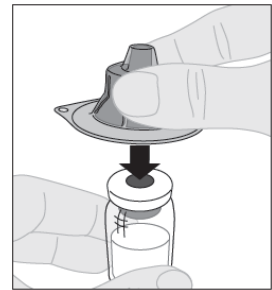


4. Strjúkið efsta hlutann á hettuglasinu með annarri sprittþurrkenni (F) sem fylgir pakkningunni og látið þorna. Snertið ekki efsta hlutann á hettuglasinu eða látið það snerta nokkuð annað eftir að strokið hefur verið af því.

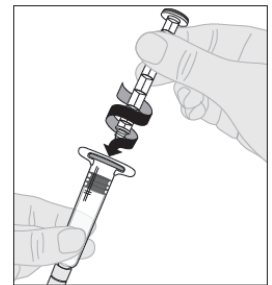


5. Flettið aftur pappírshlífðarlokinu af glæra plastmillistykkinu fyrir hettuglasið (D). Fjarlægið ekki millistykkið úr hlífðarlokinu. Snertið ekki innri hluta pakkningarinnar með millistykkinu fyrir hettuglasið.

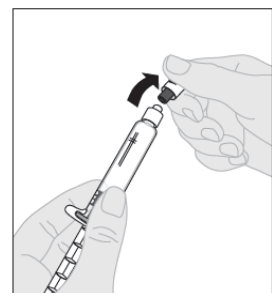
6. Haldið millistykkinu fyrir hettuglasið í hlífðarlokinu og komið því fyrir beinu yfir efri hluta hettuglassins. Þrýstið þétt niður þar til millistykkið smellur á sinn stað ofan á hettuglasinu, þannig að oddurinn á millistykkinu fari inn í tappann á hettuglasinu.


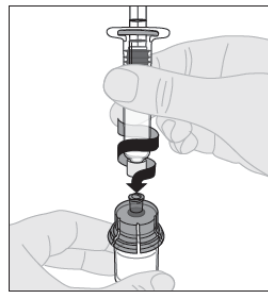
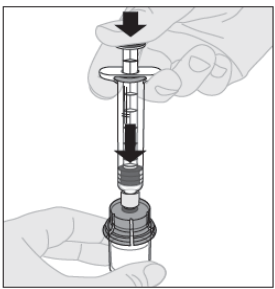
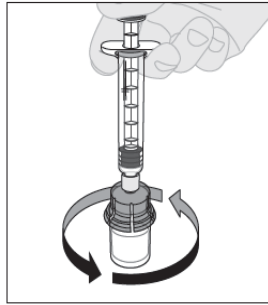


7. Festið bullustöngina (C) á sprautuna með leysinum með því að stinga endanum á bullustönginni inn í opið á bullu sprautunnar. Snúið bullustönginni ákveðið réttisælís þar til hún situr föst í bullu sprautunnar.

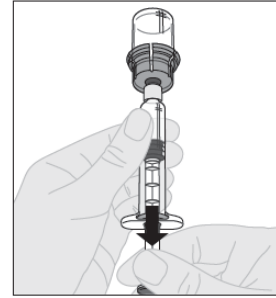


8. Brjótið hvíta plastlokið með öryggislokuninni af sprautunni með leysinum með því að beygja lokið við götunina þar til það hrekkur af. Leggið lokið til hliðar á slétt yfirborð þannig að opið snúi upp. Snertið ekki innri hluta loksins eða odd sprautunnar.

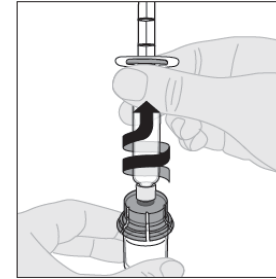


<p>9. Lyftið hlífðarlokinu af millistykkinu og fargið því.</p>	
<p>10. Tengjið sprautuna með leysinum við millistykkið fyrir hettuglasið með því að setja oddinn á sprautunni inn í opið á millistykkinu. Þrýstið þétt á og snúið sprautunni réttisælis þar til hún er tryggilega tengd.</p>	
<p>11. Þrýstið hægt á bullustöngina til þess að sprauta leysinum í heild sinni í hettuglasið með ALPROLIX.</p>	
<p>12. Meðan sprautan er enn tengd við millistykkið og bullustöngin niðri skal þyrlla hettuglasinu varlega þar til stofninn hefur leyst upp. Hristið ekki.</p>	
<p>13. Skoða skal endanlegt útlit lausnarinnar fyrir gjöf. Lausnin á að vera tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus. Notið ekki lausnina ef hún er gruggug eða inniheldur sýnilegar agnir.</p>	

14. Gangið úr skugga um að bullustönginni hafi verið þrýst alveg niður og snúið hettuglasinu á hvolf. Togið rólega í bullustöngina til þess að draga upp alla lausnina gegnum millistykkið fyrir hettuglasið og inn í sprautuna.



15. Losið sprautuna af millistykkinu fyrir hettuglasið með því að toga varlega og snúa hettuglasinu rangsælis.



Athugið: Ef meira en eitt hettuglas er notað af ALPROLIX fyrir inndælingu skal blanda hvert hettuglas fyrir sig samkvæmt leiðbeiningunum sem hér fara á undan (skref 1 til 13) og fjarlægja skal sprautuna með leysinum en skilja millistykkið fyrir hettuglasið eftir. Nota má eina stóra sprautu með luer-tengi til þess að draga upp blandað innihald hvers hettuglass.

16. Fargið hettuglasinu og millistykkinu.

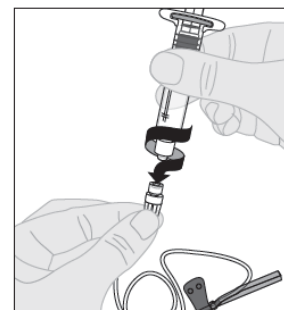
Athugið: Ef ekki á að nota lausnina tafarlaust skal setja lok sprautunnar varlega aftur á odd sprautunnar. Snertið ekki odd sprautunnar eða innri hluta loksins.

Að blöndun lokinni má geyma ALPROLIX við stofuhita í allt að 6 klst. fyrir lyfjagjöf. Að þessum tíma loknum skal farga því ALPROLIX sem hefur verið blandað. Verjið gegn beinu sólarljósi.

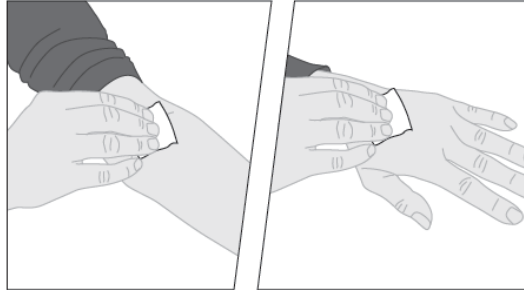
### Lyfjagjöf (inndæling í bláæð):

ALPROLIX skal gefa með innrennslisettinu (E) sem fylgir pakkingunni.

1. Opnið pakkinguna með innrennslisettinu og fjarlægið lokið á enda slöngunnar. Festið sprautuna með blönduðu lausninni af ALPROLIX á endann á slöngu innrennslissettsins með því að snúa réttisælis.



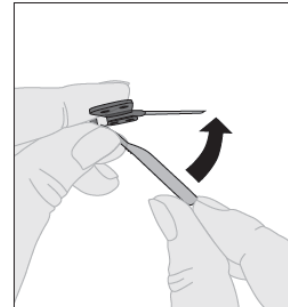
2. Ef á þarf að halda má nota stasa. Undirbúið stungustaðinn með því að strjúka húðina vandlega með hinni sprittþurrkunni sem fylgir pakkningunni.



3. Fjarlægið loft sem kann að leynast í slöngum innrennslissettsins með því að þrýsta rólega á bullustöngina þar til vökvinn kemst í nál innrennslissettsins. Þrýstið ekki lausninni gegnum nálina. Fjarlægið glæru plasthlífina af nálinni.

4. Setjið nál innrennslissettsins inn í æð samkvæmt leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðings og fjarlægið stasann. Ef þess er óskað má nota annan plásturinn (G) sem fylgir pakkningunni til þess að halda við plastvængina á nálinni á stungustaðnum. Sprautu skal blandaða lyfinu í bláæð á nokkrum mínútum. Hugsanlegt er að læknirinn breyti ráðlögðum innrennslisraða til þægindaauka fyrir þig.

5. Þegar inndælingunni er lokið og nálin hefur verið fjarlægð skal brjóta saman nálarhlífina og smella henni yfir nálina.



6. Fargið notaðri nál, ónotaðri lausn, sprautu og tómu hettuglasi á öruggan hátt í viðeigandi flát fyrir lyfjaúrgang þar sem þessir hlutir kunna að skaða aðra ef þeim er ekki fleygt á réttan hátt. Endurnýtið ekki búnaðinn.

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir eftrenonacog alfa eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Að loknu mati á fyrirbyggjandi gögnum staðfesti markaðsleyfishafi aðvörðun varðandi ofnæmisviðbrögð og uppfærði í kjölfarið kafla 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs.

Ofnæmisviðbrögð eru vel þekkt aukaverkun í tengslum við meðferð með storkuþætti og bráðaofnæmi er alvarlegasta gerð ofnæmisviðbragða.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir eftrenonacog alfa telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur eftrenonacog alfa, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.