

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 50 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 100 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 200 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 400 UI di eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di eftrenonacog alfa. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 600 UI di eftrenonacog alfa.

Il titolo (Unità Internazionali) è determinato mediante il test di coagulazione “*one-stage*” della Farmacopea Europea verso uno standard interno calibrato sullo standard OMS per il fattore IX. L’attività specifica di ALPROLIX è 55-84 UI/mg di proteina.

Eftrenonacog alfa (proteina di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione umano ricombinante legato al dominio Fc (rFIXFc)) ha 867 aminoacidi. È un medicinale a base di fattore ad alto grado di purezza prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea di cellule embrionali renali umane (*human embryonic kidney*, HEK) senza l’aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale.

Eccipiente con effetti noti:

0,3 mmol (6,4 mg) di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere o massa liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

Solvente: la soluzione è da limpida a incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia B (deficit congenito di fattore IX).

ALPROLIX può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Pazienti precedentemente non trattati

La sicurezza e l'efficacia di ALPROLIX in pazienti precedentemente non trattati non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento è consigliabile effettuare un'idonea determinazione dei livelli di fattore IX per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le iniezioni. I singoli pazienti possono mostrare una risposta variabile al fattore IX, presentando differenti emivite e differenti livelli di recupero. Nei pazienti sottopeso o sovrappeso può essere necessario modificare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo dell'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore IX).

Quando si usa un test di coagulazione "one-stage" *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore IX nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività plasmatica del fattore IX possono essere alterati in misura significativa sia dal tipo di reagente aPTT sia dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Questo aspetto è di particolare importanza quando si cambia il laboratorio e/o il reagente utilizzato nel test.

Le misurazioni condotte con un test di coagulazione "one-stage" e un reagente aPTT a base di caolino porteranno probabilmente a una sottostima del livello di attività.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità della carenza di fattore IX, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore IX Fc ricombinante da somministrare è espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard OMS attualmente vigente per i medicinali a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa in percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore IX plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore IX Fc ricombinante equivale alla quantità di fattore IX contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore IX Fc ricombinante è basato sulla valutazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX nel plasma del 1% dell'attività normale (UI/dL). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento desiderato del fattore IX (%) (UI/dL) x {reciproco del recupero osservato (UI/kg per UI/dL)}

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nello specifico caso. Se è necessario ripetere la dose per controllare l'emorragia, deve essere tenuta in considerazione l'emivita prolungata di ALPROLIX (vedere paragrafo 5.2). Non si prevede un ritardo nel raggiungimento della massima attività.

Qualora si verificano i seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore IX non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o in UI/dL) nel periodo corrispondente. La tabella 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio in caso di episodi emorragici e di interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida al dosaggio di ALPROLIX per il trattamento degli episodi emorragici e negli interventi chirurgici

Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di fattore IX richiesto (%) (UI/dL)	Frequenza delle dosi (ore)/durata della terapia (giorni)
<u>Emorragia</u>		
Ematrosi in fase iniziale, emorragia muscolare o emorragia del cavo orale	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 48 ore fino a che l'episodio emorragico, a cessazione del dolore, sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 24-48 ore fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie pericolose per la vita	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore finché il paziente non è fuori pericolo.
<u>Interventi chirurgici</u>		
Intervento chirurgico minore, estrazioni dentarie incluse	30-60	Ripetere l'iniezione dopo 24 ore, secondo necessità, fino a guarigione ¹ .
<u>Intervento chirurgico maggiore</u>	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore, secondo necessità, fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere un'attività del fattore IX compresa tra il 30% e il 60% (UI/dL).

¹ In alcuni pazienti e in determinate circostanze, l'intervallo di somministrazione può essere prolungato fino a 48 ore (per i dati farmacocinetici vedere paragrafo 5.2).

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine, il regime iniziale raccomandato è di:

- 50 UI/kg una volta alla settimana, regolando la dose in base alla risposta individuale, oppure
- 100 UI/kg una volta ogni 10 giorni, regolando l'intervallo in base alla risposta individuale. Alcuni pazienti ben controllati con un regime di una volta ogni 10 giorni possono eventualmente essere trattati con un intervallo di 14 giorni o più.

La dose massima raccomandata per la profilassi è di 100 UI/kg.

Popolazione anziana

L'esperienza è limitata nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi più elevate o più frequenti e la dose iniziale raccomandata è di 50-60 UI/kg ogni 7 giorni. Per gli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni posologiche previste per gli adulti. Vedere paragrafi 5.1 e 5.2.

La dose massima raccomandata per la profilassi è di 100 UI/kg.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

In caso di auto-somministrazione o somministrazione da parte di coloro che si prendono cura dei pazienti è necessaria una adeguata formazione.

ALPROLIX deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. La velocità di somministrazione deve tener conto della condizione di benessere del paziente e non deve superare 10 mL/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (fattore IX della coagulazione umano ricombinante e/o dominio Fc) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Con ALPROLIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere avvisati che, in caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock anafilattico devono essere instaurate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori

Dopo un trattamento ripetuto con medicinali a base di fattore IX della coagulazione umano, i pazienti devono essere monitorati in merito alla comparsa di anticorpi neutralizzanti (inibitori), da quantificare in Unità Bethesda (UB) mediante appropriati test biologici.

In letteratura sono stati descritti casi che mostrano una correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere ricercata la presenza di un inibitore. Si ricordi che i pazienti con inibitori del fattore IX possono presentare un rischio aumentato di anafilassi alla somministrazione successiva di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche ai medicinali a base di fattore IX, le prime somministrazioni di fattore IX devono essere effettuate, in base al giudizio del medico curante, sotto osservazione medica in una struttura in grado di fornire le cure mediche necessarie in caso di reazione allergica.

Tromboembolia

A causa del potenziale rischio di complicanze trombotiche con i medicinali a base di fattore IX, la sorveglianza clinica in merito ai segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo deve essere iniziata con appropriati test biologici quando si somministra il medicinale a pazienti con malattia epatica, pazienti nel post-operatorio, neonati o pazienti a rischio di fenomeni trombotici o coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il beneficio del trattamento con ALPROLIX in queste situazioni deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicanze.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con FIX può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*Central Venous Access Device, CVAD*) deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

Registrazione del numero di lotto

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualevolta si somministra ALPROLIX a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti sia i bambini.

Considerazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene 0,3 mmol (o 6,4 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni di ALPROLIX con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con ALPROLIX. Nel topo è stato effettuato uno studio di trasferimento placentare (vedere paragrafo 5.3). Data la scarsa incidenza dell'emofilia B nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza in merito all'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, il fattore IX deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se espressamente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali con ALPROLIX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ALPROLIX non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede d'infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, sensazione di costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi severa (shock

incluso). In alcuni casi, queste reazioni sono progredite fino all'anafilassi severa e si sono manifestate in stretta correlazione temporale con la comparsa di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica dopo il tentativo di induzione di tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazione allergica.

I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore IX. In tal caso, la presenza di inibitori si manifesta come risposta clinica insufficiente. Per questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per la cura dell'emofilia.

Esiste un rischio potenziale di episodi tromboembolici dopo somministrazione di medicinali a base di fattore IX e tale rischio è maggiore per i preparati a basso grado di purezza. L'uso di medicinali a base di fattore IX a basso grado di purezza è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di medicinali a base di fattore IX ad alto grado di purezza è raramente associato a complicanze tromboemboliche.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze riportate nella tabella presente di seguito sono state osservate in un totale di 153 pazienti con emofilia B severa in studi clinici di fase III e in uno studio di estensione. Il numero totale di giorni di esposizione è stato di 17.080, con una mediana di 100 (intervallo 1-351) giorni di esposizione per soggetto.

La tabella 2 riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate con ALPROLIX negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Non comune
Patologie gastrointestinali	Parestesia orale	Comune
	Alitosi	Non comune
Patologie renali e urinarie	Uropatia ostruttiva	Comune
	Ematuria	Non comune
	Colica renale	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Dolore in sede di infusione	Non comune

Esperienza post-marketing

Nell'esperienza post-marketing, sono stati osservati sviluppo di inibitori del FIX e ipersensibilità (inclusa anafilassi).

Popolazione pediatrica

Si ritiene che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelle degli adulti. Per la descrizione riportata nella banca dati sulla sicurezza nei bambini, relativamente ad entità ed età, vedere paragrafo 5.1.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di ALPROLIX a dosi superiori a quelle raccomandate non sono stati valutati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore IX della coagulazione, codice ATC: B02BD04

Meccanismo d'azione

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con una massa molecolare di circa 68.000 Dalton. È un fattore della coagulazione dipendente dalla vitamina K. Il fattore IX è attivato dal fattore XIa nella via intrinseca della coagulazione e dal complesso fattore VII/fattore tissutale nella via estrinseca. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. A sua volta, la trombina converte il fibrinogeno in fibrina, con conseguente formazione di un coagulo. L'emofilia B è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al cromosoma X, dovuta a livelli ridotti di fattore IX e caratterizzata da emorragie nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanee che successive a trauma accidentale o chirurgico. La terapia sostitutiva consente di innalzare il livello plasmatico di fattore IX e quindi di correggere temporaneamente la carenza di tale fattore e la diatesi emorragica.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) è una proteina di fusione interamente ricombinante a lunga durata d'azione, costituita dal fattore IX della coagulazione umano unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana e prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante.

La regione Fc dell'immunoglobulina G1 umana si lega con il recettore neonatale dell'Fc. Tale recettore è espresso per tutta la vita e fa parte di un meccanismo naturale che protegge le immunoglobuline dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico: da ciò deriva la loro lunga emivita plasmatica.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ALPROLIX sono state valutate in due studi *pivotal* internazionali, in aperto: uno studio di fase III, denominato studio 1, e uno studio pediatrico di fase III, denominato studio 2 (vedere Popolazione pediatrica).

Nello studio 1 è stata confrontata l'efficacia di due regimi di trattamento in profilassi (intervallo settimanale fisso e intervallo personalizzato) con quella del trattamento al bisogno. Nello studio è stato arruolato un totale di 123 pazienti di sesso maschile precedentemente trattati (di età compresa tra 12 e 71 anni) affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX $\leq 2\%$). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con ALPROLIX e sono stati seguiti per un massimo di 77 settimane.

Nel braccio con intervallo settimanale fisso, i soggetti hanno ricevuto ALPROLIX per la profilassi di routine a una dose iniziale di 50 UI/kg. Nel braccio con intervallo personalizzato, i soggetti hanno ricevuto ALPROLIX per la profilassi di routine a una dose fissa di 100 UI/kg e ad un intervallo di dosaggio iniziale di 10 giorni. Inoltre, nello studio 1, l'efficacia emostatica è stata valutata nel trattamento degli episodi emorragici e nella gestione perioperatoria di soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore.

Profilassi con intervallo settimanale fisso e intervallo personalizzato:

Per i soggetti valutabili arruolati nel braccio di profilassi con intervallo settimanale fisso dello studio 1, la dose settimanale mediana è stata di 45,17 UI/kg (scarto interquartile 38,1-53,7). Per i soggetti valutabili arruolati nel braccio di profilassi con intervallo personalizzato dello studio 1, l'intervallo mediano è stato di 12,53 giorni (scarto interquartile 10,4-13,4).

I tassi annualizzati mediani di sanguinamento (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) nei soggetti valutabili ai fini dell'efficacia sono stati 2,95 (scarto interquartile 1,01-4,35) nei soggetti in regime di profilassi con intervallo settimanale fisso, 1,38 (scarto interquartile 0,00-3,43) nei soggetti in regime con intervallo personalizzato e 17,69 (scarto interquartile 10,77-23,24) nei soggetti con trattamento al bisogno. Nessun episodio emorragico si è verificato nel 42% dei soggetti in regime di profilassi personalizzata e nel 23,0% dei soggetti in regime di profilassi settimanale. Nei soggetti in regime di profilassi con intervallo personalizzato è stata osservata una percentuale minore di soggetti con ≥ 1 articolazione target al basale in confronto ai soggetti in regime di profilassi settimanale (rispettivamente 27,6% e 57,1%).

Si noti che gli ABR di differenti concentrati di fattori della coagulazione e differenti studi clinici non sono paragonabili.

Trattamento degli episodi emorragici: dei 636 episodi emorragici osservati nello studio 1, il 90,4% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 97,3% è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 46,07 UI/kg (scarto interquartile 32,86-57,03). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 51,47 UI/kg (scarto interquartile 35,21-61,73) nel braccio di profilassi settimanale, 49,62 UI/kg (35,71-94,82) nel braccio di profilassi con intervallo personalizzato e 46,58 UI/kg (33,33-59,41) nel braccio con trattamento al bisogno.

Popolazione pediatrica

Nello studio 2 è stato arruolato un totale di 30 pazienti pediatrici di sesso maschile precedentemente trattati, affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX $\leq 2\%$). I pazienti avevano meno di 12 anni d'età (15 avevano meno di 6 anni e 15 avevano un'età compresa tra 6 e <12 anni). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con ALPROLIX e sono stati seguiti per un massimo di 52 settimane.

Tutti e 30 i pazienti sono stati trattati con ALPROLIX con un regime di profilassi personalizzato a una dose iniziale di 50-60 UI/kg ogni 7 giorni, con aggiustamenti della dose fino a un massimo di 100 UI/kg e intervallo di dosaggio da un minimo di una volta alla settimana a un massimo di due volte alla settimana.

Profilassi con regime personalizzato:

La dose settimanale mediana di ALPROLIX è stata di 59,40 UI/kg (scarto interquartile 52,95-64,78 UI/kg) per i soggetti di età <6 anni e 57,78 UI/kg (scarto interquartile 51,67-65,01 UI/kg) per i soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni. L'intervallo di dosaggio complessivo mediano è stato di 6,99 giorni (scarto

interquartile 6,94-7,03), senza differenze in termini di intervallo di dosaggio mediano tra le coorti d'età. Ad eccezione di un paziente per il quale l'ultima dose prescritta è stata di 100 UI/kg ogni 5 giorni, negli altri 29 pazienti l'ultima dose prescritta ammontava a un massimo di 70 UI/kg ogni 7 giorni. Il 33% dei soggetti pediatrici non ha manifestato alcun episodio emorragico.

I tassi annualizzati mediani di sanguinamenti nei soggetti di età <12 anni valutabili ai fini dell'efficacia erano di 1,97 (scarto interquartile 0,00-3,13).

Trattamento degli episodi emorragici: dei 60 eventi emorragici osservati nello studio 2, il 75% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 91,7% degli episodi emorragici è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 63,51 UI/kg (scarto interquartile 48,92-99,44). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 68,22 UI/kg (scarto interquartile 50,89-126,19).

Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica):

Un totale di 29 interventi di chirurgia maggiore è stato effettuato ed esaminato in 19 soggetti (17 adulti, 1 adolescente e 1 paziente pediatrico <12 anni d'età) arruolati nello studio 1 e in uno studio di estensione. Dei 29 interventi di chirurgia maggiore, 24 interventi (82,8%) hanno richiesto una singola dose preoperatoria per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento. La dose mediana per iniezione per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento è stata di 94,7 UI/kg (intervallo: 49-152 UI/kg). La dose totale il giorno dell'intervento è stata compresa tra 51 e 318 UI/kg e la dose totale nel periodo peroperatorio di 14 giorni è stata compresa tra 60 e 1.947 UI/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ALPROLIX sono stati condotti in pazienti con emofilia B severa precedentemente trattati. I dati presentati in questo paragrafo sono stati ottenuti mediante test di coagulazione "one-stage" con un reagente aPTT a base di silice calibrato con gli standard plasmatici di fattore IX.

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate in 22 soggetti (≥ 19 anni) che ricevevano ALPROLIX (rFIXFc). Dopo un periodo di sospensione di almeno 120 ore (5 giorni), i soggetti hanno ricevuto una dose singola di 50 UI/kg di ALPROLIX. I campioni per gli studi di farmacocinetica sono stati prelevati prima della somministrazione della dose e, successivamente, in 11 determinati momenti, fino a 240 ore (10 giorni) dopo la somministrazione. I parametri farmacocinetici dell'analisi non compartimentale dopo una dose di 50 UI/kg di ALPROLIX sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici di ALPROLIX (dose da 50 UI/kg)

Parametri farmacocinetici ¹	ALPROLIX (IC 95%)
	N=22
Recupero incrementale (UI/dL per UI/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Dose (UI*h/dL per UI/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (UI/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)
Tempo al 1% (giorni) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)

² Parametri farmacocinetici ottenuti dall'analisi compartimentale

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; C_{max} = attività massima; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) riferita al tempo di attività del FIX; t_{1/2} = emivita terminale; t_{1/2α} = emivita di distribuzione; t_{1/2β} = emivita di eliminazione; CL = clearance; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*).

L'emivita di eliminazione di ALPROLIX (82 ore) è influenzata dalla regione Fc e in modelli animali è stato dimostrato che ciò è mediato dalle vie di riciclo del recettore Fc neonatale.

È stato sviluppato un modello farmacocinetico di popolazione basato sui dati dell'attività del FIX di 161 soggetti di tutte le età (2-76 anni) con peso compreso tra 12,5 kg e 186,7 kg in tre studi clinici (12 soggetti di uno studio di fase I/IIa, 123 soggetti dello studio 1 e 26 soggetti dello studio 2). La CL stimata di ALPROLIX in un adulto tipico di 70 kg è di 2,30 dL/h e il volume di distribuzione di ALPROLIX allo stato stazionario è di 194,8 dL. La media osservata (DS) del profilo attività-tempo dopo una singola dose di ALPROLIX in pazienti con emofilia B severa è riportato di seguito (vedere tabella 4).

Tabella 4: Media (DS) dell'attività del FIX [UI/dL] osservata dopo una singola dose di ALPROLIX¹ in pazienti di età ≥12 anni

Dose (UI/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)	ND
100	112 (24)	ND	77,1 (12,8)	ND	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	ND	4,81 (1,67)	ND	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Vedere paragrafo 4.2; ND: non disponibile

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di ALPROLIX sono stati determinati per gli adolescenti nello studio 1 (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte a tempi diversi fino a 336 ore (14 giorni) *post-dose*) e per i bambini nello studio 2 (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte in 7 tempi fino a 168 ore (7 giorni) *post-dose*). La tabella 5 riporta i parametri farmacocinetici calcolati a partire dai dati pediatrici di 35 soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Tabella 5: Confronto dei parametri PK di ALPROLIX (rFIXFc) per fascia d'età

Parametri PK ¹	Studio 2		Studio 1
	<6 anni (2, 4)	Da 6 a <12 anni (6, 10)	Da 12 a <18 anni (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
RI (UI/dL per UI/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/Dose (UI*h/dL per UI/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
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 I parametri PK ottenuti nell'analisi non compartimentale sono presentati come media geometrica (IC 95%)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; RI = recupero incrementale; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) riferita al tempo di attività del FIX; t_{1/2} = emivita terminale; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*); CL = *clearance*; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base del test di trombogenicità nel coniglio (modello di stasi secondo Wessler) e di studi di tossicità a dosi ripetute (comprendenti la valutazione della tossicità locale, degli organi riproduttivi maschili e dei parametri elettrocardiografici) nel ratto e nella scimmia. Non sono stati condotti studi di genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione o dello sviluppo embriofetale. In uno studio di trasferimento placentare è stato evidenziato che, nel topo, ALPROLIX attraversa la placenta in piccola quantità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

L-istidina

Mannitolo

Polisorbato 20

Sodio idrossido (per regolare il pH)

Acido cloridrico (per regolare il pH)

Solvente

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Dal momento che il trattamento può essere inefficace se il fattore IX della coagulazione viene adsorbito dalle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione, deve essere utilizzato solo il set per infusione fornito.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. La data di prelevamento del medicinale dal frigorifero deve essere annotata sulla scatola. Dopo essere stato conservato a temperatura ambiente, il medicinale non deve essere posto nuovamente in frigorifero. Il medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza stampata sul flaconcino e comunque non oltre sei mesi da quando la scatola è stata prelevata dal frigorifero.

Dopo la ricostituzione

E' stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica è per 6 ore quando il medicinale è conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Il medicinale non utilizzato entro 6 ore deve essere eliminato. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. Proteggere il medicinale dalla luce solare diretta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione

Ogni confezione contiene:

- polvere in un flaconcino in vetro di tipo I, con tappo in gomma clorobutilica
- 5 mL di solvente in una siringa preimpilata in vetro di tipo I, con tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica
- stantuffo
- un adattatore sterile per il flaconcino, per la ricostituzione
- un set per infusione sterile
- tampone(i) imbevuti di alcol

- cerott o(i)
- garza(e).

Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere per preparazioni iniettabili contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con il solvente fornito (soluzione di sodio cloruro) nella siringa preriempita, utilizzando per la ricostituzione l'adattatore sterile per il flaconcino.

Il flaconcino deve essere ruotato leggermente fino a completa dissoluzione della polvere.

Per ulteriori informazioni sulla ricostituzione e la somministrazione leggere il foglio illustrativo.

La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente e incolore. Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particelle e cambiamento del colore. Le soluzioni torbide o contenenti depositi non devono essere utilizzate.

Il medicinale è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

eftrenonacog alfa

proteina di fusione tra fattore IX della coagulazione ricombinante e Fc

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Polvere: 250 UI di eftrenonacog alfa (circa 50 UI/mL dopo ricostituzione),

Polvere: 500 UI di eftrenonacog alfa (circa 100 UI/mL dopo ricostituzione)

Polvere: 1000 UI di eftrenonacog alfa (circa 200 UI/mL dopo ricostituzione)

Polvere: 2000 UI di eftrenonacog alfa (circa 400 UI/mL dopo ricostituzione)

Polvere: 3000 UI di eftrenonacog alfa (circa 600 UI/mL dopo ricostituzione)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:

saccarosio, L-istidina, mannitolo, polisorbato 20, sodio idrossido, acido cloridrico.

Solvente:

sodio cloruro

acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino di polvere, 5 mL di solvente in siringa preriempita, 1 stantuffo, 1 adattatore per flaconcino, 1 set per infusione, 2 tamponi imbevuti di alcol, 2 cerotti, 1 garza

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per accedere al video con le istruzioni sulla preparazione e somministrazione di ALPROLIX, leggere il codice QR con uno smartphone o consultare il sito web

Codice QR da includere + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro 6 ore dopo la ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. Non deve essere riposto nuovamente nel frigorifero dopo essere stato conservato a temperatura ambiente.

Data di prelievo dal frigorifero:

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ALPROLIX 250 UI polvere per preparazione iniettabile

ALPROLIX 500 UI polvere per preparazione iniettabile

ALPROLIX 1000 UI polvere per preparazione iniettabile

ALPROLIX 2000 UI polvere per preparazione iniettabile

ALPROLIX 3000 UI polvere per preparazione iniettabile

eftrenonacog alfa
fattore IX della coagulazione ricombinante
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

250 UI

500 UI

1000 UI

2000 UI

3000 UI

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ALPROLIX
sodio cloruro
acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ALPROLIX 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ALPROLIX 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ALPROLIX 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

eftrenonacog alfa proteina di fusione tra fattore IX della coagulazione ricombinante e Fc

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ALPROLIX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ALPROLIX
3. Come usare ALPROLIX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ALPROLIX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

1. Cos'è ALPROLIX e a cosa serve

ALPROLIX contiene il principio attivo eftrenonacog alfa, una proteina di fusione tra fattore IX della coagulazione ricombinante e Fc. Il fattore IX è una proteina naturale prodotta dall'organismo indispensabile per la formazione dei coaguli di sangue e per arrestare le emorragie.

ALPROLIX è un medicinale usato per il trattamento e la prevenzione delle emorragie nei pazienti di tutte le fasce d'età affetti da emofilia B (una malattia emorragica ereditaria dovuta alla carenza di fattore IX).

ALPROLIX è prodotto mediante una tecnologia ricombinante senza l'aggiunta di alcun componente di origine umana o animale nel processo di produzione.

Come funziona ALPROLIX

Nei pazienti con emofilia B, il fattore IX è assente o non funziona come dovrebbe. ALPROLIX serve a sostituire il fattore IX assente o presente in scarsa quantità. ALPROLIX aumenta il livello di fattore IX nel

sangue e corregge temporaneamente la tendenza alle emorragie. La proteina di fusione Fc presente in ALPROLIX prolunga la durata d'azione del medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di usare ALPROLIX

Non usi ALPROLIX:

- se è allergico a eptrenonacog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare ALPROLIX.

- Esiste la possibilità, seppure bassa, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una grave e improvvisa reazione allergica) a ALPROLIX. I segni di una reazione allergica possono comprendere prurito generalizzato, orticaria, sensazione di costrizione al torace, difficoltà a respirare e bassa pressione del sangue. Se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, interrompa immediatamente l'iniezione e si rivolga al medico.
- Si rivolga al medico se ritiene che le emorragie non siano sufficientemente controllate con la dose che riceve, perché possono esserci diversi motivi: per esempio, la formazione di anticorpi (anche denominati inibitori) diretti contro il fattore IX è una complicanza nota che può comparire durante il trattamento dell'emofilia B. In presenza di questi anticorpi, il trattamento non funziona come dovrebbe. Il medico controllerà questa possibilità. Non aumenti la dose totale di ALPROLIX per controllare le emorragie senza consultare il medico.

I pazienti che hanno un inibitore del fattore IX possono essere maggiormente a rischio di anafilassi durante un trattamento futuro con il fattore IX. Pertanto, se manifesta reazioni allergiche come quelle sopra descritte, deve essere ricercata la presenza di un inibitore.

I medicinali a base di fattore IX possono aumentare il rischio di coaguli di sangue inopportuni nell'organismo, in particolare se lei presenta fattori di rischio per lo sviluppo di coaguli di sangue. I sintomi di un possibile coagulo di sangue inopportuno possono comprendere dolore e/o sensibilità eccessiva lungo una vena, gonfiore inaspettato a un braccio o a una gamba o comparsa improvvisa di respiro affannoso o difficoltà a respirare.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, che comprendono infezioni locali, presenza di batteri nel sangue e coaguli di sangue nella sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che riceve ALPROLIX.

Altri medicinali e ALPROLIX

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ALPROLIX non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

ALPROLIX contiene sodio

Dopo la preparazione, questo medicinale contiene 6,4 mg di sodio per flaconcino. Si rivolga al medico se segue una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare ALPROLIX

Il trattamento con ALPROLIX sarà iniziato da un medico esperto nella cura dei pazienti con emofilia. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico (vedere paragrafo 7). Se ha dubbi consulta il medico, il farmacista o l'infermiere.

ALPROLIX viene somministrato tramite iniezione in una vena. Lei stesso o un'altra persona può somministrare ALPROLIX dopo aver ricevuto un'adeguata formazione. Il medico stabilirà la dose di ALPROLIX (in Unità Internazionali o "UI") che dovrà ricevere. La dose dipenderà dal fabbisogno individuale di terapia di sostituzione del fattore IX e varierà a seconda che venga utilizzata per la prevenzione o per il trattamento delle emorragie. Si rivolga al medico se ritiene che le emorragie non siano sufficientemente controllate con la dose che riceve.

Ogni quanto tempo dovrà ricevere una somministrazione dipende da come ALPROLIX funziona nel caso specifico. Il medico effettuerà le dovute analisi di laboratorio per controllare che i livelli di fattore IX nel sangue siano adeguati.

Trattamento delle emorragie

La dose di ALPROLIX viene calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore IX da raggiungere. Tali livelli di fattore IX dipendono dalla gravità e dalla sede delle emorragie.

Prevenzione delle emorragie

Se usa ALPROLIX per prevenire le emorragie, il medico calcolerà la dose che dovrà ricevere.

La dose abituale di ALPROLIX è di 50 UI per kg di peso corporeo da somministrare una volta alla settimana, oppure di 100 UI per kg di peso corporeo da somministrare ogni 10 giorni. La dose o l'intervallo possono essere modificati dal medico. In alcuni casi, in particolare nei pazienti giovani, possono essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

Uso nei bambini e negli adolescenti

ALPROLIX può essere usato nei bambini e negli adolescenti di qualsiasi età. Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi maggiori o somministrazioni più frequenti e la dose abituale è compresa tra 50 e 60 UI per kg di peso corporeo da somministrare una volta ogni 7 giorni.

Se usa più ALPROLIX di quanto deve

Informi il medico al più presto. Usi ALPROLIX seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di usare ALPROLIX

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose non appena se ne ricorda e poi riprenda con lo schema di somministrazione abituale. Se ha dubbi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con ALPROLIX

Non interrompa il trattamento con ALPROLIX senza consultare il medico. Se interrompe il trattamento con ALPROLIX, è possibile che non abbia più alcuna protezione nei confronti delle emorragie o che un'emorragia in corso non si arresti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si manifestano improvvisamente gravi reazioni allergiche (reazioni anafilattiche), la somministrazione deve essere interrotta immediatamente. Deve rivolgersi immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di reazione allergica: gonfiore del viso, eruzione cutanea, prurito generalizzato, orticaria, sensazione di costrizione al torace, difficoltà a respirare, bruciore e dolore pungente nella sede di iniezione, brividi, vampate, mal di testa, sensazione generale di malessere, nausea, irrequietezza, battito cardiaco rapido e bassa pressione del sangue.

Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10): mal di testa, intorpidimento o formicolio alla bocca, dolore al fianco con presenza di sangue nelle urine (uropatia ostruttiva).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100): capogiro, alterazione del senso del gusto, alito cattivo, sensazione di stanchezza, dolore nella sede d'iniezione, battito cardiaco rapido, sangue nelle urine (ematuria), dolore al fianco (colica renale), bassa pressione del sangue e riduzione dell'appetito.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ALPROLIX

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

In alternativa, ALPROLIX può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. Annoti sulla scatola la data nella quale ALPROLIX è stato prelevato dal

frigorifero e conservato a temperatura ambiente. Dopo essere stato conservato a temperatura ambiente, il medicinale non deve essere riposto nuovamente in frigorifero.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Non usi questo medicinale se è stato conservato a temperatura ambiente per più di 6 mesi.

Dopo la preparazione, ALPROLIX deve essere usato subito. Se non può usare la soluzione di ALPROLIX immediatamente dopo la preparazione, deve usarla entro 6 ore se conservata a temperatura ambiente. Non conservi la soluzione in frigorifero dopo la preparazione. Protegga la soluzione dalla luce solare diretta.

La soluzione preparata deve essere da limpida a leggermente opalescente e incolore. Non usi questo medicinale se nota che è torbido o contiene particelle.

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Elimini correttamente la soluzione non utilizzata. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ALPROLIX

Polvere:

- Il principio attivo è eftrenonacog alfa (proteina di fusione tra fattore IX della coagulazione ricombinante e Fc). Ogni flaconcino di ALPROLIX contiene nominalmente 250, 500, 1.000, 2.000 o 3.000 UI di eftrenonacog alfa.
- Gli altri componenti sono saccarosio, L-istidina, mannitolo, polisorbato 20, sodio idrossido e acido cloridrico. Se segue una dieta a basso contenuto di sodio, vedere paragrafo 2.

Solvente:

5 mL di sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ALPROLIX e contenuto della confezione

ALPROLIX è fornito sotto forma di polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere si presenta sotto forma di polvere o massa di colore da bianco a biancastro. Il solvente fornito per la preparazione della soluzione da iniettare è una soluzione limpida e incolore. Dopo la preparazione, la soluzione da iniettare è da limpida a leggermente opalescente e incolore.

Ogni confezione di ALPROLIX contiene 1 flaconcino di polvere, 5 mL di solvente in siringa preriempita, 1 stantuffo, 1 adattatore per il flaconcino, 1 set per infusione, 2 tamponi imbevuti di alcol, 2 cerotti e 1 garza.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 2961 83236

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

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

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL

Tél: +33 1 85 78 03 40

e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna

Podružnica Zagreb

Tel: +385 1777 6836

e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Τηλ: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications SIA

Tel. +371 67 450 497

e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala

Bucuresti

Tel: +403 1229 5196

e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v

Sloveniji

Tel: +386 1 828 0538

e-mail: mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.

Tel: +421 2 3211 1540

e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh/Tel: +358 201 558 840

e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

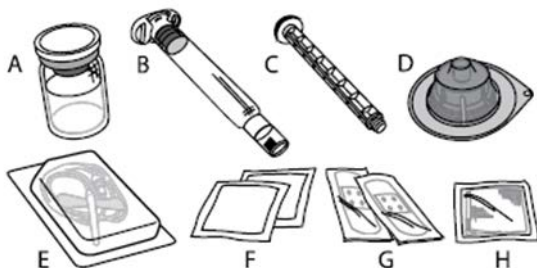
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Per il paragrafo 7. Istruzioni per la preparazione e la somministrazione, girare il foglio illustrativo.

7. Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

La procedura riportata di seguito descrive la preparazione e la somministrazione di ALPROLIX.

ALPROLIX è somministrato tramite iniezione endovenosa (e.v.) dopo aver sciolto la polvere contenuta nel flaconcino nel solvente fornito nella siringa preriempita. La confezione di ALPROLIX contiene:



- A) 1 Flaconcino di polvere
- B) 1 Siringa preriempita con 5 ml di solvente
- C) 1 Stantuffo
- D) 1 Adattatore per il flaconcino
- E) 1 Set per infusione
- F) 2 Tamponi imbevuti d'alcol
- G) 2 Cerotti
- H) 1 Garza

ALPROLIX non deve essere miscelato con altre soluzioni iniettabili o per infusione.

Lavarsi le mani prima di aprire la confezione.

Preparazione:

1. Controllare il nome e il dosaggio riportati sulla confezione e assicurarsi che questa contenga il medicinale giusto. Controllare la data di scadenza sulla scatola di ALPROLIX. Non usare se il medicinale è scaduto.
2. Se ALPROLIX è stato conservato in frigorifero, attendere che il flaconcino di ALPROLIX (A) e la siringa con il solvente (B) raggiungano la temperatura ambiente prima dell'uso. Non usare fonti di calore esterne.
3. Appoggiare il flaconcino su una superficie piana pulita. Rimuovere la capsula di chiusura a strappo in plastica dal flaconcino di ALPROLIX.

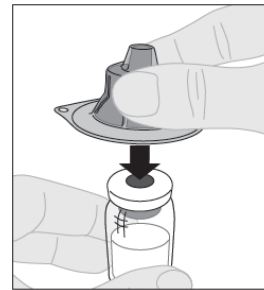


4. Pulire la parte superiore del flaconcino con uno dei tamponi imbevuti d'alcol (F) forniti con la confezione e lasciarla asciugare all'aria. Una volta che è stata pulita, non toccare la parte superiore del flaconcino e non farla entrare in contatto con altri oggetti.

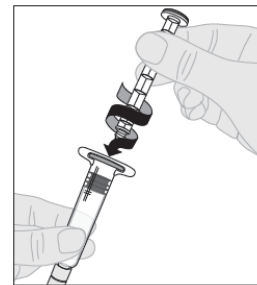


5. Aprire il coperchio protettivo di carta dell'adattatore per il flaconcino in plastica trasparente (D). Non togliere l'adattatore dalla sua capsula di chiusura protettiva. Non toccare l'interno della confezione dell'adattatore per il flaconcino.

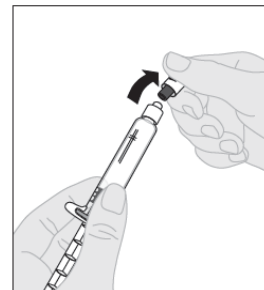
6. Afferrare l'adattatore per il flaconcino con la sua capsula di chiusura protettiva e posizionarlo perpendicolarmente sopra il flaconcino. Premere con decisione verso il basso fino a far scattare in posizione l'adattatore sulla parte superiore del flaconcino, con la punta che perfora il tappo del flaconcino.



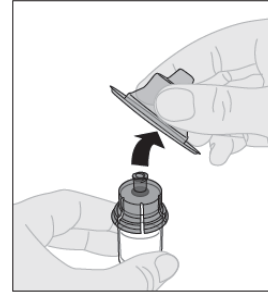
7. Inserire lo stantuffo nella siringa (C). Ruotare con decisione lo stantuffo in senso orario fino a che non si trovi fissato saldamente nella siringa.



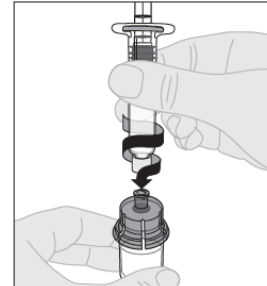
8. Rompere la capsula di chiusura antimanomissione, in plastica bianca, della siringa contenente il solvente piegando la capsula di chiusura, dove perforata, fino a romperla. Mettere da parte la capsula di chiusura appoggiandola su una superficie piana con la parte superiore rivolta verso il basso. Non toccare l'interno della capsula di chiusura o la punta della siringa.



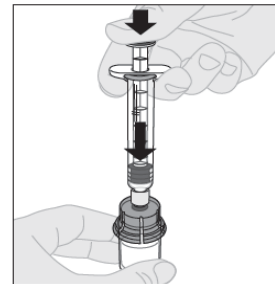
9. Togliere la capsula di chiusura protettiva dall'adattatore per il flaconcino ed eliminarla.



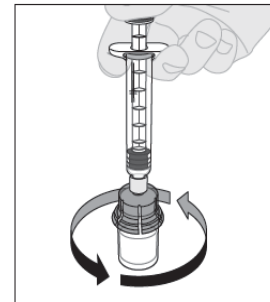
10. Per collegare la siringa contenente il solvente all'adattatore per il flaconcino, inserire la punta della siringa nell'adattatore. Premere con decisione e ruotare la siringa in senso orario fino a fissarla saldamente.



11. Premere lentamente lo stantuffo per immettere tutto il solvente nel flaconcino di ALPROLIX.

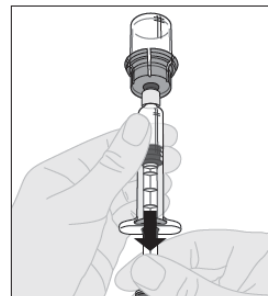


12. Con la siringa ancora collegata all'adattatore e continuando a premere lo stantuffo, ruotare leggermente il flaconcino fino a sciogliere la polvere. Non agitare.

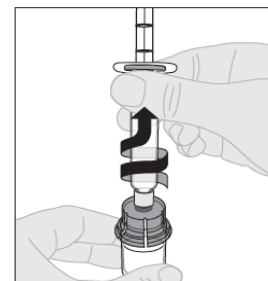


13. La soluzione finale deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente e incolore. Non usare la soluzione se è torbida o contiene particelle visibili.

14. Capovolgere il flaconcino continuando a premere lo stantuffo della siringa fino in fondo. Tirare indietro lentamente lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione nella siringa attraverso l'adattatore per il flaconcino.



15. Staccare la siringa dall'adattatore per il flaconcino tirando leggermente il flaconcino e ruotandolo in senso antiorario.



Nota: se usa più di un flaconcino di ALPROLIX per iniezione, ogni flaconcino deve essere preparato separatamente in base alle istruzioni (punti 1-13) e la siringa contenente il solvente deve essere rimossa, lasciando l'adattatore per il flaconcino al suo posto. Per aspirare il contenuto dai singoli flaconcini dopo la preparazione, si può utilizzare un'unica siringa grande con attacco di tipo luer lock (a vite).

16. Eliminare il flaconcino e l'adattatore.

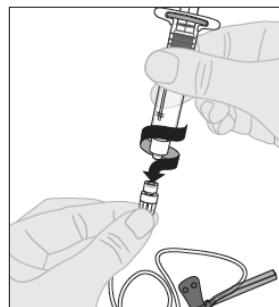
Nota: se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, la siringa deve essere richiusa con attenzione con la sua capsula di chiusura. Non toccare la punta della siringa o l'interno della capsula di chiusura.

Dopo la preparazione, ALPROLIX può essere conservato a temperatura ambiente prima della somministrazione per un massimo di 6 ore. Una volta trascorso questo tempo dalla preparazione, ALPROLIX deve essere eliminato. Proteggere dalla luce solare diretta.

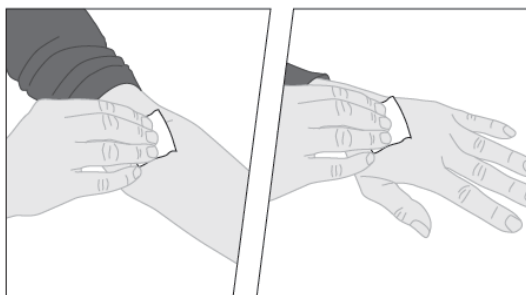
Somministrazione (iniezione endovenosa):

ALPROLIX deve essere somministrato con il set per infusione (E) fornito con la confezione.

1. Aprire la confezione del set per infusione e rimuovere la capsula di chiusura all'estremità del tubicino. Collegare la siringa contenente la soluzione preparata di ALPROLIX con l'estremità del tubicino del set per infusione ruotando in senso orario.



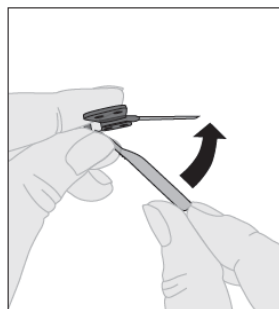
2. Se necessario, applicare un laccio emostatico e pulire la sede di iniezione strofinando bene la pelle con l'altro tampone imbevuto d'alcol incluso nella confezione.



3. Rimuovere l'aria eventualmente presente nel tubicino del set per infusione premendo lentamente lo stantuffo fino a che la soluzione non abbia raggiunto l'ago del set per infusione. Non spingere la soluzione nell'ago. Togliere dall'ago il cappuccio protettivo in plastica trasparente.

4. Inserire l'ago del set per infusione in una vena, secondo le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere, e togliere il laccio emostatico. Se si preferisce, uno dei cerotti (G) forniti con la confezione può essere utilizzato per fissare le alette in plastica dell'ago nella sede di iniezione. Il medicinale preparato deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. Per un trattamento più confortevole, il medico può modificare la velocità raccomandata di iniezione.

5. Dopo aver completato l'iniezione e aver rimosso l'ago, coprire l'ago con il cappuccio protettivo, chiudendolo fino allo scatto.



6. Smaltire in condizioni di sicurezza l'ago usato, gli eventuali residui della soluzione, la siringa e il flaconcino vuoto in un apposito contenitore per rifiuti sanitari, perché questi materiali possono arrecare danni a terzi se non vengono smaltiti correttamente. Non riutilizzare il materiale usato.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza) (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per eftrenonacog alfa, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Dopo valutazione delle evidenze disponibili, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato il segnale di ipersensibilità e aggiornato di conseguenza i paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP. L'ipersensibilità è una reazione avversa ben nota nell'ambito di un trattamento con un fattore della coagulazione e l'anafilassi rappresenta la forma più severa di reazione di ipersensibilità.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su eftrenonacog alfa, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti eftrenonacog alfa sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio.