

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 I.E. eftrenonacog alfa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor injectie ongeveer 50 I.E. eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 I.E. eftrenonacog alfa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor injectie ongeveer 100 I.E. eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 I.E. eftrenonacog alfa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor injectie ongeveer 200 I.E. eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2000 I.E. eftrenonacog alfa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor injectie ongeveer 400 I.E. eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3000 I.E. eftrenonacog alfa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor injectie ongeveer 600 I.E. eftrenonacog alfa.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van de *one-stage clotting*-test (eentrapsstollingstest) van de Europese Farmacopee tegen een bedrijfseigen norm die is gekalibreerd aan de hand van de WHO-standaard voor factor IX. De specifieke activiteit van ALPROLIX is 55-84 I.E./mg eiwit.

Eftrenonacog alfa (recombinant-humane-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit (rFIXFc)) heeft 867 aminozuren. Het is een factorproduct met hoge zuiverheid dat wordt geproduceerd met recombinant-DNA-technologie in een cellijn van humane embryonale niercellen (HEK) zonder toevoeging van exogene eiwitten die van mensen of dieren afkomstig zijn, in de celkweek, de zuivering of de eindformulering.

Hulpstof met bekend effect:

0,3 mmol (6,4 mg) natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: gelyofiliseerd, wit tot gebroken wit poeder of cake.

Oplosmiddel: de oplossing is helder tot kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor IX-deficiëntie).

ALPROLIX kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet plaatsvinden onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie.

Niet eerder behandelde patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ALPROLIX bij patiënten die niet eerder werden behandeld, zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Monitoring van de behandeling

Tijdens behandeling wordt een toepasselijke bepaling van de factor IX-waarde aanbevolen als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde injecties. De respons op factor IX kan van patiënt tot patiënt verschillen, waardoor verschillende halfwaardetijden en verschillende recoverywaarden worden aangetoond. Een dosis die wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht moet mogelijk worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is een precieze monitoring van de substitutietherapie aan de hand van stollingsanalyse (factor IX-activiteit in plasma) onontbeerlijk.

Wanneer een *one-stage clotting assay in vitro* op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor bepaling van factor IX-activiteit in bloedmonsters van patiënten, kunnen resultaten van factor IX-activiteit in plasma aanzienlijk beïnvloed worden door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test worden gebruikt. Dit is vooral van belang wanneer het laboratorium en/of het in de test gebruikte reagens worden gewijzigd. Metingen met een *one-stage clotting assay* met gebruikmaking van een aPTT-reagens op basis van kaoline zullen waarschijnlijk resulteren in een onderschatting van activiteitsniveau.

Dosering

Dosering en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, van de plaats en ernst van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van recombinant-factor IX Fc dat toegediend wordt, wordt volgens de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten uitgedrukt in Internationale Eenheden (I.E.). De activiteit van factor IX in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (t.o.v. een internationale norm voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid (I.E.) van recombinant-factor IX Fc-activiteit is gelijk aan de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de vereiste dosis van recombinant-factor IX Fc is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 Internationale Eenheid (I.E.) factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma met 1% van de normale activiteit (I.E./dl) verhoogt. De vereiste dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor IX-toename (%) (I.E./dl) x {reciproom van waargenomen herstel (I.E./kg per I.E./dl)}

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid voor die specifieke persoon. Indien een dosis moet worden herhaald om de bloeding onder controle te brengen, moet rekening worden gehouden met de langere halfwaardetijd van ALPROLIX (zie rubriek 5.2). De verwachting is dat de tijd tot piekactiviteit niet vertraagd zal zijn.

In het geval van de volgende bloedingsepisodes mag de factor IX-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of I.E./dl) in de betreffende periode. Tabel 1 kan gebruikt worden als leidraad bij de dosering tijdens bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen:

Tabel 1: Leidraad voor dosering van ALPROLIX bij behandeling van bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen

Mate van hemorragie / type chirurgische ingreep	Vereiste factor IX-waarde (%) (I.E./dl)	Doseringsfrequentie (uren) / duur van behandeling (dagen)
<u>Hemorragie</u>		
Hemartrose, spierbloeding of orale bloeding in een vroeg stadium	20-40	Injectie elke 48 uur herhalen, tot de bloedingsepisode zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing is bereikt.
Grotere hemartrose, spierbloeding of hematoom	30-60	Injectie elke 24 tot 48 uur herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60-100	Injectie elke 8 tot 24 uur herhalen tot de toestand niet meer levensbedreigend is.
<u>Chirurgische ingrepen</u>		
Kleine operatie, waaronder tandextractie	30-60	Injectie na 24 uur herhalen, naar behoefte tot genezing is bereikt ¹ .
<u>Grote chirurgische ingrepen</u>	80-100 (pre- en postoperatief)	Injectie elke 8 tot 24 uur als nodig herhalen tot adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen voortzetten om een factor IX-activiteit van 30% tot 60% (I.E./dl) te handhaven.

¹ Bij sommige patiënten en onder sommige omstandigheden kan het doseringsinterval worden verlengd tot 48 uur (zie rubriek 5.2 voor farmacokinetische gegevens).

Profylaxe

Voor een langdurige profylaxe tegen bloedingen, zijn de aanbevolen startschema's ofwel:

- 50 I.E./kg eenmaal per week, dosis aanpassen op basis van de individuele respons of
 - 100 I.E./kg eenmaal elke 10 dagen, interval aanpassen op basis van de individuele respons.
- Sommige patiënten bij wie de bloedingen goed onder controle zijn op een schema van eenmaal elke 10 dagen, kunnen worden behandeld met een interval van 14 dagen of langer.

De hoogste aanbevolen dosis voor profylaxe is 100 I.E./kg.

Ouderen

Er is beperkte ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn mogelijk hogere of frequentere doses vereist en de aanbevolen startdosis is 50-60 I.E./kg elke 7 dagen. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als voor volwassenen. Zie rubriek 5.1 en 5.2.

De hoogste aanbevolen dosis voor profylaxe is 100 I.E./kg.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

In geval van zelftoediening of toediening door een zorgverlener is de juiste training noodzakelijk.

ALPROLIX moet over een periode van enkele minuten intraveneus worden geïnjecteerd. De toedieningssnelheid moet worden afgestemd op wat de patiënt als prettig ervaart en mag niet hoger zijn dan 10 ml/min.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (recombinant-humane-stollingsfactor IX en/of Fc-domein) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met ALPROLIX. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de vroege symptomen van overgevoeligheidsreacties, waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van anafylactische shock moet de gebruikelijke medische behandeling voor shock worden toegepast.

Remmers

Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX-producten moeten patiënten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) die moeten worden gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BU) aan de hand van de aangewezen biologische tests.

In de literatuur zijn er meldingen geweest die duiden op een correlatie tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties. Daarom moeten patiënten die allergische reacties hebben, worden onderzocht op de aanwezigheid van een remmer. Er dient rekening mee te worden gehouden dat patiënten met factor IX-remmers mogelijk een groter risico lopen op anafylaxie bij een volgende blootstelling aan factor IX.

Vanwege het risico op allergische reacties met factor IX-producten moeten de eerste toedieningen van factor IX, volgens het oordeel van de behandelend arts, plaatsvinden onder medisch toezicht, waarbij de aangewezen medische zorg voor allergische reacties kan worden verstrekt.

Trombo-embolie

Vanwege het mogelijke risico op trombotische complicaties met factor IX-producten moet klinische bewaking voor vroege symptomen van trombotische coagulopathie en verbruikcoagulopathie worden ingesteld met de aangewezen biologische tests wanneer dit product wordt toegediend aan patiënten met een leveraandoening, aan patiënten in de postoperatieve periode, aan pasgeboren zuigelingen, of aan patiënten die een risico lopen op een trombotisch fenomeen of gedissemineerde intravasale stolling (DIS). Het voordeel van behandeling met ALPROLIX in deze situaties moet worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met FIX het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraalveneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico op complicaties die verband houden met de centraalveneuze lijn, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Het partijnummer noteren

Het wordt ten stelligste aanbevolen om, telkens wanneer ALPROLIX aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat de patiënt aan de batch van het geneesmiddel kan worden gekoppeld.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 0,3 mmol (of 6,4 mg) natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van ALPROLIX met andere geneesmiddelen gemeld. Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen dieronderzoek met betrekking tot reproductie uitgevoerd met ALPROLIX. Bij muizen is een onderzoek uitgevoerd naar overdracht door de placenta (zie rubriek 5.3). Aangezien hemofilie B zelden voorkomt bij vrouwen is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding. Bijgevolg dient factor IX alleen toegediend te worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven als het duidelijk is geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar. Bij dieren is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met ALPROLIX.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ALPROLIX heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheds- of allergische reacties (die kunnen bestaan uit angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In enkele gevallen ontwikkelden deze reacties zich tot ernstige anafylaxie en traden deze reacties op terwijl er zich vrijwel tegelijkertijd remmers tegen factor IX ontwikkelden (zie ook rubriek 4.4). Nefrotisch syndroom is gemeld na een poging tot inductie

van immuuntolerantie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reactie.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor IX ontwikkelen. Indien dergelijke remmers voorkomen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Er bestaat een potentieel risico op trombo-embolische episodes na de toediening van factor IX-producten, waarbij het risico groter is voor preparaten met geringe zuiverheid. Het gebruik van factor IX-producten met geringe zuiverheid is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, gedissemineerde intravasale stolling, veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van factor IX met hoge zuiverheid is zelden in verband gebracht met trombo-embolische complicaties.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties in de tabel hieronder werden waargenomen bij in totaal 153 patiënten met ernstige hemofilie B in klinische fase III-onderzoeken en een verlengingsonderzoek. Het totale aantal blootstellingsdagen was 17.080 met een mediaan van 100 (bereik 1-351) blootstellingsdagen per persoon.

Tabel 2 hieronder is in overeenstemming met de classificatie van de systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm).

Frequenties zijn geëvalueerd in overeenstemming met de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen vermeld in afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld voor ALPROLIX in klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie categorie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid Dysgeusie	Vaak Soms Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Paresthesie oraal Ademgeur	Vaak Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Obstructieve uropathie Hematurie Nierkoliek	Vaak Soms Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Pijn op infuusplaats	Soms Soms

Postmarketingervaring

Na het in de handel brengen zijn ontwikkeling van en gevoeligheid (waaronder anafylaxie) voor FIX-remmers waargenomen.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen. Zie rubriek 5.1 voor omvang en leeftijdstypering van de veiligheidsdatabase bij kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De effecten van hogere dan aanbevolen doses van ALPROLIX zijn niet onderzocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorrhagica, bloedstollingsfactor IX, ATC-code: B02BD04

Werkingsmechanisme

Factor IX is een glycoproteïne met enkelvoudige keten met een molecuulmassa van ongeveer 68.000 dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in de intrinsieke stollingsroute en door het factor VII/weefselfactor-complex in de extrinsieke route. Geactiveerde factor IX, in combinatie met geactiveerde factor VIII, activeert factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Vervolgens zet trombine fibrinogeen om in fibrine en wordt een stolsel gevormd. Hemofilie B is een X-gebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling, veroorzaakt door verlaagde factor IX-spiegels en resulterend in bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van een ongeluk of chirurgisch trauma. Door substitutietherapie wordt de factor IX-spiegel in plasma verhoogd, waardoor tijdelijk de factordeficiëntie wordt gecorrigeerd en de bloedingsneigingen worden verholpen.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) is een langwerkend, volledig recombinant fusie-eiwit dat bestaat uit humane stollingsfactor IX, covalent gekoppeld aan het Fc-domein van humaan immunoglobuline G1 en dat wordt geproduceerd met recombinant-DNA-technologie.

Het Fc-domein van humaan immunoglobuline G1 bindt met de neonatale Fc-receptor. Deze receptor wordt gedurende het hele leven tot expressie gebracht als deel van een van nature voorkomende route die immunoglobulines beschermt tegen lysosomale afbraak door deze eiwitten opnieuw in de circulatie te brengen, resulterend in hun lange plasmahalfwaardetijd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ALPROLIX werden geëvalueerd in 2 multinationale, open-label hoofdonderzoeken: een fase 3-onderzoek, waarnaar wordt verwezen met onderzoek I, en een fase 3-onderzoek bij kinderen waarnaar wordt verwezen met onderzoek II (zie Pediatrische patiënten).

Onderzoek I vergeleek de werkzaamheid van elk van 2 profylactische behandelingsschema's (vast wekelijks interval en geïndividualiseerd interval) met behandeling naar behoefte. In het onderzoek werden in totaal 123 eerder behandelde mannelijke patiënten (12 tot 71 jaar oud) met ernstige hemofilie B ($\leq 2\%$

endogene FIX-activiteit) opgenomen. Alle patiënten werden behandeld met ALPROLIX en werden tot 77 weken opgevolgd.

In de groep met vast wekelijks interval kregen proefpersonen ALPROLIX voor routinematige profylaxe, te beginnen bij 50 I.E./kg. In de groep met geïndividualiseerd interval kregen proefpersonen ALPROLIX voor routinematige profylaxe bij een vaste dosis van 100 I.E./kg in een doseringsinterval dat begint met elke 10 dagen. Bovendien evalueerde onderzoek I de hemostatische werkzaamheid bij de behandeling van bloedingsepisodes en bepaalde de hemostatische werkzaamheid tijdens perioperatieve behandeling bij proefpersonen die een grote chirurgische ingreep ondergingen.

Profylaxe met vast wekelijks interval en met geïndividualiseerd interval:

Voor evalueerbare proefpersonen opgenomen in de profylaxegroep met vast wekelijks interval van onderzoek I was de mediane wekelijkse dosis 45,17 I.E./kg (interkwartielafstand 38,1-53,7). Voor evalueerbare proefpersonen opgenomen in de profylaxegroep met geïndividualiseerd interval van onderzoek I was het mediane interval 12,53 dagen (interkwartielafstand 10,4-13,4).

Mediane bloedingspercentages op jaarbasis (ABR, *Annualised Bleeding Rates*) bij proefpersonen die evalueerbaar waren voor werkzaamheid waren 2,95 (interkwartielafstand 1,01-4,35) voor proefpersonen met profylaxe met vast wekelijks interval, 1,38 (interkwartielafstand 0,00-3,43) voor proefpersonen met geïndividualiseerd interval en 17,69 (interkwartielafstand 10,77-23,24) voor proefpersonen met behandeling naar behoefte. 42% van de proefpersonen had geen bloedingsepisodes bij geïndividualiseerde profylaxe en 23,0% van de proefpersonen bij wekelijkse profylaxe. Er was een kleiner aantal proefpersonen met profylaxe met geïndividualiseerd interval die bij aanvang ≥ 1 doelgewricht hadden dan bij wekelijkse profylaxe (respectievelijk 27,6% en 57,1%).

Het is van belang dat de ABR-waarden niet vergelijkbaar zijn tussen verschillende concentraten van factoren en tussen verschillende klinische onderzoeken.

Behandeling van bloedingen: Van de 636 bloedingen die werden waargenomen tijdens onderzoek I werd 90,4% onder controle gebracht met 1 injectie en in totaal 97,3% met 2 of minder injecties. De mediane gemiddelde dosis per injectie voor de behandeling van een bloedingsepisode was 46,07 (interkwartielafstand 32,86-57,03) I.E./kg. De mediane totale dosis voor behandeling van een bloedingsepisode was 51,47 I.E./kg (interkwartielafstand 35,21-61,73) in de groep met wekelijkse profylaxe, 49,62 I.E./kg (35,71-94,82) in de groep met profylaxe met geïndividualiseerd interval en 46,58 I.E./kg (33,33-59,41) in de groep met behandeling naar behoefte.

Pediatrische patiënten

In onderzoek II werden in totaal 30 eerder behandelde mannelijke pediatrische patiënten met ernstige hemofilie B ($\leq 2\%$ endogene FIX-activiteit) opgenomen. Patiënten waren jonger dan 12 jaar (15 waren < 6 jaar en 15 waren 6 tot < 12 jaar). Alle patiënten werden behandeld met ALPROLIX en werden tot 52 weken opgevolgd.

Alle 30 patiënten werden behandeld met ALPROLIX volgens een geïndividualiseerd profylactisch dosisschema, te beginnen met 50-60 I.E./kg elke 7 dagen, waarbij de dosis werd aangepast tot een maximum van 100 I.E./kg en het doseringsinterval tot een minimum van eenmaal per week en een maximum van tweemaal per week.

Profylaxe met geïndividualiseerd schema:

De mediane gemiddelde wekelijkse dosis van ALPROLIX was 59,40 I.E./kg (interkwartielafstand 52,95 tot 64,78 I.E./kg) voor proefpersonen < 6 jaar en 57,78 I.E./kg (interkwartielafstand 51,67 tot 65,01 I.E./kg) voor proefpersonen van 6 tot < 12 jaar. Het mediane doseringsinterval over het totaal was

6,99 dagen (interkwartielafstand 6,94 tot 7,03) zonder verschil in het mediane doseringsinterval tussen de leeftijdscohorten. Met uitzondering van één patiënt van wie de laatst voorgeschreven dosis 100 I.E./kg elke 5 dagen was, waren de laatst voorgeschreven doses van de andere 29 patiënten tot 70 I.E./kg elke 7 dagen. 33% van de pediatrie proefpersonen had geen bloedingsepisodes.

Mediane bloedingspercentages op jaarbasis bij proefpersonen < 12 jaar die evalueerbaar waren voor werkzaamheid waren 1,97 (interkwartielafstand 0,00-3,13).

Behandeling van bloedingsepisodes: Van de 60 bloedingsvoorvallen die werden waargenomen tijdens onderzoek II werd 75% onder controle gebracht met 1 injectie en in totaal 91,7% van de bloedingsepisodes werd onder controle gebracht met 2 of minder injecties. De mediane gemiddelde dosis per injectie voor de behandeling van een bloedingsepisode was 63,51 (interkwartielafstand 48,92-99,44) I.E./kg. De mediane totale dosis voor de behandeling van een bloedingsepisode was 68,22 I.E./kg (interkwartielafstand 50,89-126,19).

Perioperatieve behandeling (chirurgische profylaxe):

In totaal vonden 29 grote chirurgische ingrepen plaats en werden 19 proefpersonen (17 volwassenen, 1 adolescent en 1 pediatrie patiënt < 12 jaar) geëvalueerd in onderzoek I en een verlengingsonderzoek. Van de 29 grote chirurgische ingrepen was bij 24 chirurgische ingrepen (82,8%) een enkele preoperatieve dosis noodzakelijk om hemostase tijdens de chirurgische ingreep te handhaven. De mediane gemiddelde dosis per injectie om hemostase te handhaven tijdens de chirurgische ingreep was 94,7 I.E./kg (bereik: 49 tot 152 I.E./kg). De totale dosis op de dag van de chirurgische ingreep varieerde van 51 tot 318 I.E./kg en de totale dosis in de 14 dagen durende perioperatieve periode varieerde van 60 tot 1.947 I.E./kg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetische onderzoeken met ALPROLIX werden uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie B. De gegevens die in deze rubriek worden gegeven, werden verkregen aan de hand van een *one-stage clotting assay* met een aPTT-reagens op basis van silica, gekalibreerd tegen factor IX-plasmanormen.

Farmacokinetische eigenschappen werden geëvalueerd bij 22 proefpersonen (≥ 19 jaar) die ALPROLIX (rFIXFc) kregen. Na een uitwasperiode van ten minste 120 uur (5 dagen) kregen de proefpersonen een enkele dosis van 50 I.E./kg ALPROLIX. Farmacokinetische monsters werden vóór de dosis afgenomen en daarna vervolgens op 11 tijdpunten tot 240 uur (10 dagen) na de dosis. Farmacokinetische parameters van de niet-compartimentele analyse na een dosis van 50 I.E./kg ALPROLIX worden in tabel 3 gegeven.

Tabel 3: Farmacokinetische parameters van ALPROLIX (dosis 50 I.E./kg)

Farmacokinetische parameters ¹	ALPROLIX (95% BI)
	N = 22
Incrementele recovery (I.E./dl per I.E./kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dosis (I.E.*uur/dl per I.E./kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (I.E./dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/uur/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (uur)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (uur) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (uur) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (uur)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tijd tot 1% (dagen) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Farmacokinetische parameters worden gegeven in geometrisch gemiddelde (95% BI)

² Deze farmacokinetische parameters zijn verkregen uit de compartimentele analyse

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; C_{max} = maximale activiteit; AUC = oppervlakte onder de FIX-activiteit/tijd-curve; t_{1/2} = terminale halfwaardetijd; t_{1/2α} = distributiehelfwaardetijd; t_{1/2β} = eliminatiehelfwaardetijd; CL = klaring; V_{ss} = distributievolume bij *steady-state*; MRT = gemiddelde verblijfstijd (*mean residence time*).

De eliminatiehelfwaardetijd van ALPROLIX (82 uur) wordt beïnvloed door het Fc-domein, waarvan bij diersmodellen bleek dat het wordt gemedieerd door *cycling*-routes van de neonatale Fc-receptor.

Een farmacokinetisch model van de populatie werd ontwikkeld op basis van gegevens van FIX-activiteit van 161 proefpersonen van alle leeftijden (2-76 jaar) met een gewicht tussen 12,5 kg en 186,7 kg in drie klinische onderzoeken (12 proefpersonen in een fase 1/2a-onderzoek, 123 proefpersonen in onderzoek I en 26 proefpersonen in onderzoek II). De schatting van CL (klaring) van ALPROLIX voor een typische volwassene van 70 kg is 2,30 dl/uur en het distributievolume bij *steady-state* van ALPROLIX is respectievelijk 194,8 dl. Het waargenomen gemiddelde (SD) activiteit/tijd-profiel na een enkelvoudige dosis van ALPROLIX bij patiënten met ernstige hemofilie B wordt hieronder weergegeven (zie tabel 4).

Tabel 4: De waargenomen gemiddelde (SD) FIX-activiteit [I.E./dl] na een enkelvoudige dosis van ALPROLIX1 voor patiënten ≥ 12 jaar

Dosis (I.E./kg)	10 min.	1 uur	3 uur	6 uur	24 uur	48 uur	96 uur	144 uur	168 uur	192 uur	240 uur	288 uur
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)	NB
100	112 (24)	NB	77,1 (12,8)	NB	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	NB	4,81 (1,67)	NB	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Zie rubriek 4.2; NB: niet beschikbaar

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische parameters van ALPROLIX werden bepaald voor adolescenten in onderzoek I (farmacokinetische monsterafname vond plaats vóór de dosis, gevolgd door een evaluatie op meerdere tijdpunten tot 336 uur (14 dagen) na de dosis) en voor kinderen in onderzoek II (farmacokinetische monsterafname vond plaats vóór de dosis, gevolgd door een evaluatie op 7 tijdpunten tot 168 uur (7 dagen) na de dosis). Tabel 5 geeft de farmacokinetische parameters die werden berekend met de pediatrische gegevens van 35 proefpersonen in de leeftijd jonger dan 18 jaar.

Tabel 5: Vergelijking van FK parameters van ALPROLIX (rFIXFc) volgens leeftijdscategorie

FK parameters ¹	Onderzoek II		Onderzoek I
	< 6 jaar (2, 4)	6 tot < 12 jaar (6, 10)	12 tot < 18 jaar (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (I.E./dl per I.E./kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dosis (I.E.*uur/dl per I.E./kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (uur)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (uur)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/uur/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 FK parameters afgeleid van de niet-compartmentele analyse worden gegeven in geometrisch gemiddelde (95% BI)
Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; IR = incrementele recovery; AUC = oppervlakte onder de FIX-activiteit/tijd-curve; t_{1/2} = terminale halfwaardetijd; MRT = gemiddelde verblijfstijd (*mean residence time*); CL = klaring; V_{ss} = distributievolume bij *steady-state*

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van trombogeniciteit getest bij konijnen (Wessler-stasemodel) en toxiciteit bij herhaalde dosering (dat bestond uit beoordeling van lokale toxiciteit, voortplantingsorganen bij mannetjesdieren en electrocardiografische parameters) bij ratten en apen. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductietoxiciteit of embryofetale ontwikkelingstoxiciteit. In een onderzoek naar overdracht door de placenta bleek dat ALPROLIX bij muizen in kleine hoeveelheden de placenta passeert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose

L-histidine

Mannitol

Polysorbaat 20

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Oplosmiddel

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Alleen de meegeleverde infusieset mag worden gebruikt, omdat behandeling kan falen als gevolg van adsorptie van stollingsfactor IX op de interne oppervlakken van sommige injectieapparatuur.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Tijdens de houdbaarheidsperiode kan het product worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode die 6 maanden niet mag overschrijden. De datum waarop het product uit de koelkast wordt genomen, moet op de doos worden genoteerd. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst. Het product mag niet worden gebruikt na de uiterste gebruiksdatum die op de injectieflacon staat gedrukt of zes maanden nadat de doos uit de koelkast werd genomen, waarbij de kortste periode doorslaggevend is.

Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 6 uur wanneer bij kamertemperatuur (tot 30 °C) wordt bewaard. Als het product niet binnen 6 uur wordt gebruikt, moet het worden weggegooid. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product beschermen tegen direct zonlicht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening

Elke verpakking bevat:

- poeder in een glazen injectieflacon van type 1-glas met een chloorbutylrubberen stop
- 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit van type 1-glas met een broombutylrubberen plunjerstop
- een zuigerstaaf
- een steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie
- een steriele infusieset
- alcoholdoekje(s)
- pleister(s)
- gaasverband(en).

Verpakkingsgrootte van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder voor injectie in elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd met het meegeleverde oplosmiddel (natriumchlorideoplossing) van de voorgevulde spuit met behulp van de steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie.

Zwenk voorzichtig met de injectieflacon totdat al het poeder is opgelost.

Raadpleeg de bijsluiter voor aanvullende informatie over reconstitutie en toediening.

De gereconstitueerde oplossing moet helder tot bijna doorschijnend en kleurloos zijn. Het gereconstitueerde geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Oplossingen die troebel zijn of die een neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eftrenonacog alfa
recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Poeder: 250 I.E. eftrenonacog alfa (c. 50 I.E./ml na reconstitutie)

Poeder: 500 I.E. eftrenonacog alfa (c. 100 I.E./ml na reconstitutie)

Poeder: 1000 I.E. eftrenonacog alfa (c. 200 I.E./ml na reconstitutie)

Poeder: 2000 I.E. eftrenonacog alfa (c. 400 I.E./ml na reconstitutie)

Poeder: 3000 I.E. eftrenonacog alfa (c. 600 I.E./ml na reconstitutie)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder:

sucrose, L-histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel:

natriumchloride

water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf,
1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters, 1 gaasverband

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Een instructie-video over de manier van bereiden en toedienen van ALPROLIX is beschikbaar door de QR-code te scannen met een smartphone of via de website

QR-code toe te voegen + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruiken binnen 6 uur na reconstitutie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst na bewaring bij kamertemperatuur.

Datum uit de koelkast genomen:

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ALPROLIX 250 I.E. poeder voor injectie

ALPROLIX 500 I.E. poeder voor injectie

ALPROLIX 1000 I.E. poeder voor injectie

ALPROLIX 2000 I.E. poeder voor injectie

ALPROLIX 3000 I.E. poeder voor injectie

eftrenonacog alfa
recombinant-stollingsfactor IX
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 I.E.

500 I.E.

1000 I.E.

2000 I.E.

3000 I.E.

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor ALPROLIX
natriumchloride
water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eftrenonacog alfa recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ALPROLIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor de bereiding en toediening

1. Wat is ALPROLIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ALPROLIX bevat de werkzame stof eftrenonacog alfa, een recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit. Factor IX is een eiwit, noodzakelijk voor het bloed om stolsels te vormen en bloedingen te stoppen, dat van nature in het lichaam wordt geproduceerd.

ALPROLIX is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij alle leeftijdsgroepen van patiënten met hemofilie B (erfelijke bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor IX).

ALPROLIX wordt bereid door recombinant-technologie zonder toevoeging van componenten die afkomstig zijn van mensen of dieren in het productieproces.

Hoe werkt dit middel?

Bij patiënten met hemofilie B ontbreekt factor IX of werkt die niet goed. ALPROLIX wordt gebruikt om de ontbrekende of beschadigde factor IX te vervangen. ALPROLIX verhoogt het factor IX-gehalte in het

bloed en corrigeert tijdelijk de bloedingsneiging. Het Fc-fusie-eiwit in ALPROLIX verlengt de werkingsduur van het geneesmiddel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Er bestaat een kleine kans dat u een anafylactische reactie (een ernstige, plotse allergische reactie) krijgt op ALPROLIX. Tekenen van allergische reacties kunnen bestaan uit jeuk over het hele lichaam, netelroos, benauwd gevoel op de borstkas, ademhalingsproblemen en lage bloeddruk. Als zich een of meer van deze symptomen voordoen, stop dan de injectie onmiddellijk en neem contact op met uw arts.
- Neem contact op met uw arts als u denkt dat uw bloeding niet onder controle is met de dosis die u krijgt, aangezien daar diverse oorzaken voor kunnen zijn. De vorming van antistoffen (ook wel remmers genoemd) tegen factor IX is bijvoorbeeld een bekende complicatie die kan optreden tijdens de behandeling van hemofilie B. De antistoffen verhinderen dat de behandeling goed werkt. Uw arts zal dit controleren. Verhoog de totale dosis ALPROLIX niet om uw bloeding onder controle te krijgen zonder eerst contact op te nemen met uw arts.

Patiënten met een factor IX-remmer lopen mogelijk een groter risico op anafylaxie tijdens latere behandeling met factor IX. Als u allergische reacties heeft, zoals ze hierboven worden beschreven, moet u daarom worden getest op de aanwezigheid van een remmer.

Factor IX-producten kunnen leiden tot een groter risico op ongewenste bloedstolsels in uw lichaam, met name indien u risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van bloedstolsels. Symptomen van een mogelijk ongewenst bloedstolsel kunnen bestaan uit: pijn en/of gevoeligheid in de buurt van een ader, onverwachte zwelling van een arm of been, of plotselinge kortademigheid of ademhalingsproblemen.

Complicaties die verband houden met de katheter

Als u een centraalveneuze lijn (katheter) nodig heeft, dient rekening te worden gehouden met het risico op complicaties die verband houden met de centraalveneuze lijn, waaronder lokale infecties, aanwezigheid van bacteriën in het bloed en bloedstolsels ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het verdient ten stelligste aanbeveling dat de productnaam en het partijnummer telkens worden genoteerd wanneer ALPROLIX wordt toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ALPROLIX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ALPROLIX heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

ALPROLIX bevat natrium

Na bereiding bevat dit geneesmiddel 6,4 mg natrium per injectieflacon. Neem contact op met uw arts als u een natriumbepert dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts die ervaren is in de zorg voor patiënten met hemofilie zal de behandeling met ALPROLIX starten. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld (zie rubriek 7). Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

ALPROLIX wordt gegeven met een injectie in een ader. U kunt of iemand anders kan ALPROLIX toedienen nadat u de juiste training heeft gehad. Uw arts bepaalt de dosis ALPROLIX (in Internationale Eenheden of “I.E.”) die u krijgt. De dosis zal afhankelijk zijn van uw persoonlijke behoefte aan vervanging van factor IX en van het feit of het wordt gebruikt voor de preventie of behandeling van bloedingen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat uw bloeding niet onder controle is met de dosis die u krijgt.

Hoe vaak u een injectie nodig heeft, hangt af van hoe goed ALPROLIX bij u werkt. Uw arts zal de aangewezen laboratoriumtesten uitvoeren om zeker te zijn dat het factor IX-gehalte in uw bloed toereikend is.

Behandeling van bloedingen

De dosis ALPROLIX wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de streefwaarden voor factor IX. De streefwaarden voor factor IX hangen af van de ernst en plaats van de bloeding.

Preventie van bloedingen

Indien u ALPROLIX gebruikt om bloedingen te voorkomen, zal uw arts de dosis voor u berekenen.

De gebruikelijke dosis ALPROLIX is 50 I.E. per kg lichaamsgewicht, eenmaal per week gegeven, of 100 I.E. per kg lichaamsgewicht, eenmaal elke 10 dagen gegeven. Uw arts kan de dosis of het interval aanpassen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere perioden tussen doseringen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

ALPROLIX kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van alle leeftijden. Bij kinderen jonger dan 12 jaar is het mogelijk dat hogere doses nodig zijn of dat injecties vaker moeten worden gegeven en de gebruikelijke dosis is 50 tot 60 I.E. per kg lichaamsgewicht, eenmaal elke 7 dagen gegeven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts. U moet dit geneesmiddel altijd gebruiken precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien uw dosis toe zodra u hieraan denkt en ga daarna verder met uw normale doseringsschema. Als u er niet zeker van bent wat u moet doen, vraag dit dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van ALPROLIX niet zonder uw arts te hebben geraadpleegd. Als u stopt met het gebruik van ALPROLIX, is het mogelijk dat u niet langer beschermd bent tegen bloedingen of dat een bloeding op dat moment niet stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als ernstige, plotse allergische reacties (anafylactische reactie) optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u een van de volgende symptomen van allergische reacties heeft: zwelling van het gezicht, huiduitslag, jeuk over het hele lichaam, netelroos, benauwd gevoel op de borstkas, ademhalingsproblemen, branderig en stekend gevoel op de plaats van de injectie, koude rillingen, overmatig blozen, hoofdpijn, algemeen gevoel van onwel zijn, misselijkheid, rusteloosheid, snelle hartslag en lage bloeddruk.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen tot 1 op de 10 personen treffen): hoofdpijn, gevoelloosheid of tintelingen van de mond, pijn in uw zijde met bloed in uw urine (obstructieve uropathie).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen tot 1 op de 100 personen treffen): duizeligheid, veranderingen in smaakwaarneming, slecht ruikende adem, zich moe voelen, pijn op de injectieplaats, snelle hartslag, bloed in de urine (hematurie), pijn in uw zijde (nierkoliek), lage bloeddruk en verminderde eetlust.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Als alternatief kan ALPROLIX worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Noteer op de doos de datum waarop ALPROLIX uit de koelkast werd genomen en bij kamertemperatuur werd geplaatst. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de injectieflacon na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Gebruik dit geneesmiddel niet als het langer dan 6 maanden bij kamertemperatuur werd bewaard.

Wanneer u ALPROLIX heeft bereid, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Als u de bereide ALPROLIX-oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken, moet deze binnen 6 uur worden gebruikt indien bewaard bij kamertemperatuur. De oplossing mag na bereiding niet in de koelkast worden geplaatst. Bescherm de oplossing tegen direct zonlicht.

De bereide oplossing is helder tot licht glanzend en kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gooi ongebruikte oplossing op de juiste manier weg. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder:

- De werkzame stof in dit middel is eftrenonacog alfa (een recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit). Elke injectieflacon van ALPROLIX bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000 of 3000 I.E. eftrenonacog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, L-histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide en zoutzuur. Zie rubriek 2 als u een natriumbepoort dieet (zoutarm dieet) volgt.

Oplosmiddel:

5 ml natriumchloride en water voor injecties

Hoe ziet ALPROLIX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ALPROLIX wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een wit tot gebroken wit poeder of een 'cake'. Het oplosmiddel dat wordt geleverd voor het bereiden van de oplossing die moet worden geïnjecteerd, is een heldere, kleurloze oplossing. Na de bereiding is de oplossing die moet worden geïnjecteerd helder tot licht glanzend en kleurloos.

Elke verpakking van ALPROLIX bevat 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters en 1 gaasverband.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

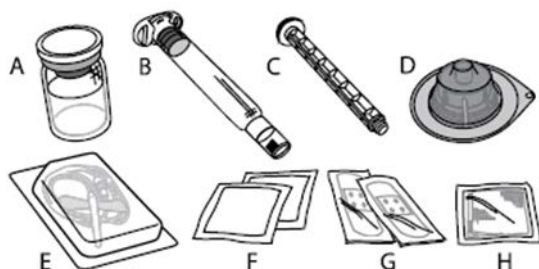
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Draai de bijsluiter om voor rubriek 7, Instructies voor de bereiding en toediening.

7. Instructies voor de bereiding en toediening

De procedure hieronder beschrijft de bereiding en toediening van ALPROLIX.

ALPROLIX wordt toegediend met een intraveneuze (i.v., in een ader) injectie nadat het poeder voor injectie is opgelost met het in de voorgevulde spuit meegeleverde oplosmiddel. De verpakking van ALPROLIX bevat:



- A) 1 injectieflacon met poeder
- B) 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit
- C) 1 zuigerstaaf
- D) 1 adapter voor de injectieflacon
- E) 1 infusieset
- F) 2 alcoholdoekjes
- G) 2 pleisters
- H) 1 gaasverband

ALPROLIX mag niet met andere oplossingen voor injectie of infusie gemengd worden.

Was uw handen voordat u de verpakking opent.

Bereiding:

1. Controleer de naam en de sterkte die op de verpakking staan vermeld, om zeker te zijn dat de verpakking het juiste geneesmiddel bevat. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos van ALPROLIX. Gebruik het geneesmiddel niet na de uiterste houdbaarheidsdatum.
2. Als ALPROLIX in een koelkast is bewaard, laat dan vóór gebruik de injectieflacon met ALPROLIX (A) en de spuit met het oplosmiddel (B) op kamertemperatuur komen. Gebruik geen andere methode voor het opwarmen van de injectieflacon en de voorgevulde spuit.
3. Plaats de injectieflacon op een schoon, vlak oppervlak. Verwijder de plastic *flip-off* dop van de injectieflacon met ALPROLIX.

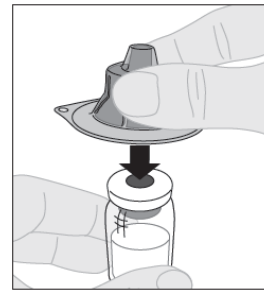


4. Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een van de in de verpakking meegeleverde alcoholdoekjes (F) en laat aan de lucht drogen. Raak de bovenkant van de injectieflacon niet aan en laat met niets in aanraking komen wanneer hij is schoongeveegd.

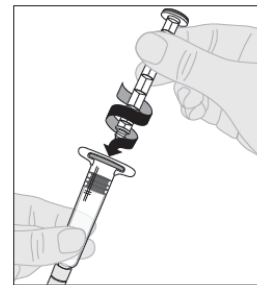


5. Verwijder het papieren beschermlijpje van de heldere, plastic injectieflaconadapter (D). Verwijder de adapter niet uit zijn beschermdop. Raak de binnenkant van de verpakking van de injectieflaconadapter niet aan.

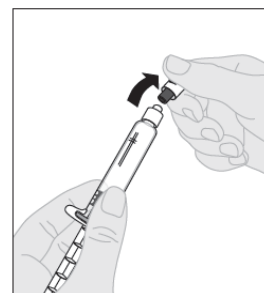
6. Houd de injectieflaconadapter in zijn beschermdop vast en plaats hem recht over de bovenkant van de injectieflacon. Duw de adapter stevig naar beneden tot hij op zijn plaats vastklikt op de bovenkant van de injectieflacon, waarbij de pin van de adapter door de stop van de injectieflacon prikt.



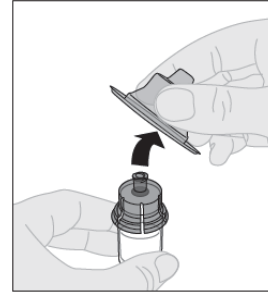
7. Bevestig de zuigerstaaf (C) op de spuit met het oplosmiddel door de top van de zuigerstaaf in de opening in de plunjer van de spuit in te brengen. Draai de zuigerstaaf stevig rechtsom totdat hij stevig in de plunjer van de spuit is ingebracht.



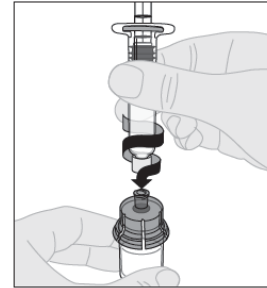
8. Breek de witte, beveiligde, plastic dop van de spuit met het oplosmiddel af door hem bij de perforatie van de dop te buigen tot hij loskomt. Leg de dop opzij door hem met de bovenkant naar beneden te leggen op een vlak oppervlak. Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.



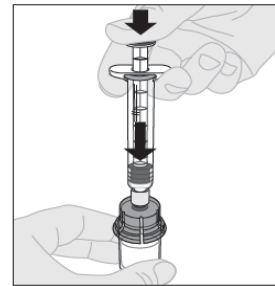
9. Verwijder de beschermdop van de adapter en gooi hem weg.



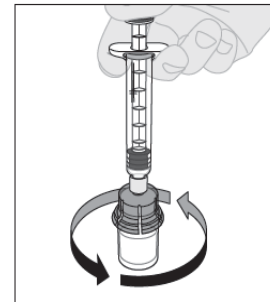
10. Breng de spuit met het oplosmiddel aan op de injectieflaconadapter door de punt van de spuit in de opening van de adapter in te brengen. Duw stevig en draai de spuit rechtsom totdat hij stevig is aangebracht.



11. Druk langzaam de zuigerstaaf naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon met ALPROLIX te injecteren.

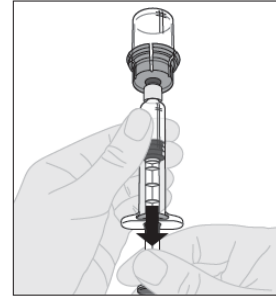


12. Zwenk voorzichtig met de injectieflacon, terwijl de spuit nog steeds op de adapter is bevestigd en de zuigerstaaf naar beneden is geduwd, totdat het poeder is opgelost. Niet schudden.

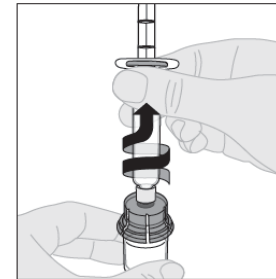


13. De uiteindelijke oplossing moet vóór toediening worden gecontroleerd door hem goed te bekijken. De oplossing moet helder tot licht glanzend en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

14. Keer de injectieflacon om, waarbij u ervoor zorgt dat de zuigerstaaf van de spuit nog steeds helemaal is ingeduwd. Trek voorzichtig aan de zuigerstaaf om alle oplossing via de injectieflaconadapter op te trekken in de spuit.



15. Maak de spuit los van de injectieflaconadapter door voorzichtig de injectieflacon weg te trekken en linksom te draaien.



Opmerking: Als u meer dan één injectieflacon met ALPROLIX per injectie gebruikt, moet elke injectieflacon afzonderlijk worden bereid volgens de hierboven vermelde instructies (stap 1 tot en met 13) en moet de spuit met het oplosmiddel worden verwijderd, terwijl de injectieflaconadapter op zijn plaats moet blijven. Een enkele, grote luerlocksprit kan worden gebruikt om de bereide inhoud van elk van de afzonderlijke injectieflacons op te trekken.

16. Gooi de injectieflacon en de adapter weg.

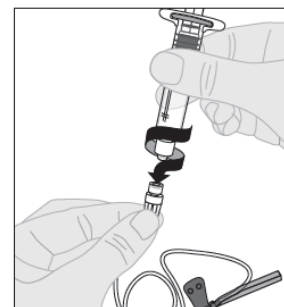
Opmerking: Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de dop van de spuit zorgvuldig op de punt van de spuit worden teruggeplaatst. Raak de punt van de spuit of de binnenkant van de dop niet aan.

Na bereiding kan ALPROLIX vóór toediening tot 6 uur worden bewaard bij kamertemperatuur. Na die tijd moet het bereide ALPROLIX worden weggegooid. Beschermen tegen direct zonlicht.

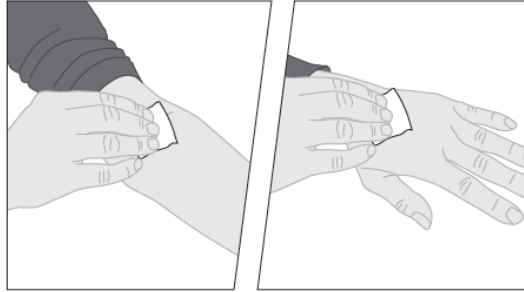
Toediening (intraveneuze injectie):

ALPROLIX moet met de in deze verpakking meegeleverde infusieset (E) worden toegediend.

1. Open de verpakking van de infusieset en verwijder de dop aan het uiteinde van het slangetje. Bevestig de spuit met de bereide ALPROLIX-oplossing aan het uiteinde van het slangetje van de infusieset door deze rechtsom te draaien.



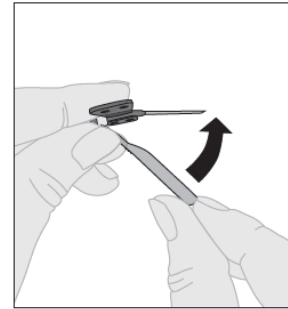
2. Indien nodig, breng dan een tourniquet aan. Maak de injectieplaats klaar door de huid goed schoon te vegen met het andere, in de verpakking meegeleverde alcoholdoekje.



3. Verwijder eventueel lucht uit het slangetje van de infusieset door de zuigerstaaf langzaam naar beneden te duwen totdat de vloeistof de naald van de infusieset heeft bereikt. Duw de oplossing niet door de naald. Verwijder de heldere, plastic beschermdop van de naald.

4. Breng de naald van de infusieset in een ader in, volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige, en verwijder de tourniquet. Als u daar de voorkeur aan geeft, kunt u een van de in de verpakking meegeleverde pleisters (G) gebruiken om de plastic vleugeltjes van de naald op hun plaats te houden op de injectieplaats. Het bereide product moet over een periode van enkele minuten intraveneus (in de ader) worden geïnjecteerd. Het is mogelijk dat uw arts uw aanbevolen injectiesnelheid verandert om het voor u aangenamer te maken.

5. Wanneer de injectie voltooid is en de naald is verwijderd, moet u de beschermdop van de naald omvouwen en over de naald klikken.



6. Gooi de gebruikte naald, alle ongebruikte oplossing, de spuit en de lege injectieflacon op veilige wijze weg in een daartoe bestemde container voor (scherp) medisch afval, aangezien deze materialen anderen letsel kunnen bezorgen als ze niet op de juiste wijze worden afgevoerd. Materiaal niet opnieuw gebruiken.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor eftrenonacog alfa, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Na evaluatie van het beschikbare bewijs, bevestigde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de melding van overgevoeligheid en heeft bijgevolg rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC aangepast. Overgevoeligheid is een bekende bijwerking van behandeling met een stollingsfactor, waarbij anafylaxie de ernstigste vorm is van een overgevoeligheidsreactie.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor eftrenonacog alfa is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die eftrenonacog alfa bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.