

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

ALPROLIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### ALPROLIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonštitúcii obsahuje každý ml injekčného roztoku približne 50 IU eftrenonakogu alfa.

### ALPROLIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 500 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonštitúcii obsahuje každý ml injekčného roztoku približne 100 IU eftrenonakogu alfa.

### ALPROLIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 1 000 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonštitúcii obsahuje každý ml injekčného roztoku približne 200 IU eftrenonakogu alfa.

### ALPROLIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 2 000 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonštitúcii obsahuje každý ml injekčného roztoku približne 400 IU eftrenonakogu alfa.

### ALPROLIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 3 000 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonštitúcii obsahuje každý ml injekčného roztoku približne 600 IU eftrenonakogu alfa.

Sila (v medzinárodných jednotkách) sa určuje použitím jednostupňového testu zrážavosti podľa Európskeho liekopisu v porovnaní s interným štandardom odvodeným od štandardu Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre faktor IX. Špecifická aktivita ALPROLIXU je 55 – 84 IU/mg proteínu.

Eftrenonakog alfa (rekombinantný ľudský koagulačný faktor IX, Fc fúzny proteín (rFIXFc)) obsahuje 867 aminokyselín. Je to liek obsahujúci faktor s vysokou čistotou, ktorý sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v bunkovej línii ľudských zárodočných obličiek (Human Embryonic Kidney, HEK) bez pridania akýchkoľvek exogénnych proteínov ľudského alebo zvieracieho pôvodu do bunkovej kultivácie, prečisťovania alebo konečnej úpravy.

Pomocná látka so známym účinkom:

0,3 mmol (6,4 mg) sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### **3. LIEKOVÁ FORMA**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: lyofilizovaný, biely až sivobiely prášok alebo koláč.

Rozpúšťadlo: Roztok je číry až bezfarebný.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou B (vrodený deficit faktora IX).

ALPROLIX sa môže používať vo všetkých vekových skupinách.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemofílie.

Doteraz neliečení pacienti

Bezpečnosť a účinnosť ALPROLIXU u doteraz neliečených pacientov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Sledovanie liečby

Počas liečby sa odporúča stanovenie hladín faktora IX vhodným spôsobom na zistenie dávky, ktorá má byť podaná a frekvencie opakovaných injekcií. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor IX sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a úrovne zlepšenia. Dávka odvodená od telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u podvyživených pacientov alebo u pacientov s nadváhou. Presné sledovanie substitučnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora IX v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických zákrokov.

Pri použití jednostupňového testu zrážavosti na báze tromboplastínového času (aPTT) *in vitro* na stanovenie aktivity faktora IX vo vzorkách krvi pacientov môžu byť výsledky aktivity plazmatického faktora IX výrazne ovplyvnené typom činidla aPTT aj referenčným štandardom použitým pri teste. To je dôležité najmä pri zmene laboratória a/alebo činidiel použitých pri teste.

Výsledkom merania pomocou jednostupňového testu zrážavosti využívajúceho činidlo aPTT na báze kaolínu bude pravdepodobne podhodnotenie úrovne aktivity.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisia od závažnosti deficitu faktora IX, miesta a rozsahu krvácania a klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek podaného rekombinantného faktora IX Fc sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (*International Units*, IU), ktoré súvisia so súčasným štandardom WHO pre lieky s obsahom faktora IX.

Plazmatická aktivita faktora IX sa vyjadruje buď v percentách (v porovnaní s normálnou ľudskou plazmou), alebo v medzinárodných jednotkách (v porovnaní s medzinárodným štandardom pre faktor IX v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) rekombinantného faktora IX Fc zodpovedá množstvu faktora IX nachádzajúcom sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

#### Liečba podľa potreby

Výpočet požadovanej dávky rekombinantného faktora IX Fc sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora IX na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora IX o 1 % normálnej aktivity (IU/dl). Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora IX (%) (IU/dl) x {recipročná výťažnosť (IU/kg na IU/dl)}

Množstvo, ktoré sa má podať a frekvencia podávania majú byť vždy založené na klinickej účinnosti v individuálnych prípadoch. Ak je na zastavenie krvácania potrebné zopakovať dávku, má sa zohľadniť predĺžený polčas ALPROLIXU (pozri časť 5.2). Nepredpokladá sa oneskorenie času do maximálnej aktivity.

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod nemá aktivita faktora IX počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú úroveň aktivity v plazme (v % normálnej hodnoty alebo IU/dl). Pri epizódach krvácania a chirurgických zákrokoch možno použiť ako návod na dávkovanie tabuľku 1:

Tabuľka 1: Návod na dávkovanie ALPROLIXU na liečbu epizód krvácania a pri chirurgických zákrokoch

<b>Stupeň krvácania/typ chirurgického zákroku</b>	<b>Požadovaná hladina faktora IX (%) IU/dl</b>	<b>Frekvencia dávok (hodiny)/dĺžka liečby (dni)</b>
<u>Krvácanie</u>		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo do ústnej dutiny	20 – 40	Injekciu opakujte každých 48 hodín, až kým sa nezastaví krvácanie, čo sa prejaví ústupom bolesti alebo zahojením.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 – 60	Injekciu opakujte každých 24 až 48 hodín, až kým neustúpi bolesť a akútna telesná nespôsobilosť.
Život ohrozujúce krvácania	60 – 100	Injekciu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým neustúpi stav ohrozenia života.
<u>Chirurgický zákrok</u>		
Menší chirurgický zákrok vrátane extrakcie zubov	30 – 60	Injekciu opakujte po 24 hodinách, podľa potreby až do zahojenia <sup>1</sup> .
Veľký chirurgický zákrok	80 – 100 (pred operáciou a po nej)	Injekciu podľa potreby opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým sa dostatočne nevyylieči rana, potom pokračujte v liečbe počas najmenej ďalších 7 dní na zachovanie aktivity faktora IX v rozmedzí od 30 % do 60 % (IU/dl).

<sup>1</sup> V prípade niektorých pacientov a okolností sa interval dávkovania môže predĺžiť až na 48 hodín (pozri časť 5.2 obsahujúcu farmakokinetické údaje).

### Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania sa odporúčajú nasledujúce začiatkové režimy liečby:

- 50 IU/kg jedenkrát týždenne s úpravou dávky podľa individuálnej odpovede; alebo
- 100 IU/kg jedenkrát každých 10 dní s úpravou intervalu podľa individuálnej odpovede. Niektorých pacientov, ktorí sú úspešne liečení režimom liečby jedenkrát každých 10 dní, možno liečiť v intervale 14 dní alebo viac.

Najvyššia odporúčaná dávka na profylaxiu je 100 IU/kg.

### Staršia populácia

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov existujú iba obmedzené skúsenosti.

### Pediatrická populácia

U detí vo veku do 12 rokov sa môžu vyžadovať vyššie alebo častejšie dávky a odporúčaná začiatková dávka je 50 – 60 IU/kg každých 7 dní. Pre dospievajúcich vo veku od 12 rokov sa odporúčajú rovnaké dávky ako u dospelých. Pozri časti 5.1 a 5.2.

Najvyššia odporúčaná dávka na profylaxiu je 100 IU/kg.

### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Pri podávaní lieku samotným pacientom alebo ošetrovateľom sa vyžaduje vhodné zaškolenie.

ALPROLIX sa má podávať injekčne intravenóznou cestou v priebehu niekoľkých minút. Rýchlosť podávania má zabezpečiť pohodlie pacienta a nemá prekročiť 10 ml/minútu.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo (rekombinantný ľudský koagulačný faktor IX a/alebo Fc doménu) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Precitlivosť

Pri ALPROLIXE boli hlásené reakcie z precitlivosti alergického typu. Pacienti musia byť poučení, aby v prípade výskytu symptómov precitlivosti, okamžite prestali užívať tento liek a kontaktovali svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o začiatkových prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú žihľavka, generalizovaná urtikária, tlak na hrudníku, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade anafylaktického šoku sa musí okamžite začať štandardná protišoková liečba.

#### Inhibítory

Po opakovanej liečbe liekmi obsahujúcimi ľudský koagulačný faktor IX sa má u pacientov monitorovať vznik neutralizačných protilátok (inhibítorov), ktoré sa majú kvantifikovať v jednotkách Bethesda (BU) použitím vhodného biologického testovania.

Správy v literatúre ukazujú koreláciu medzi výskytom inhibítora faktora IX a alergických reakcií. Preto sa má u pacientov s alergickými reakciami vyhodnotiť prítomnosť inhibítora. Treba poznamenať, že pacienti s inhibítormi faktora IX môžu byť viac ohrození anafylaxiou pri následnej liečbe faktorom IX.

Z dôvodu rizika alergických reakcií pri použití liekov obsahujúcich faktor IX sa má začiatkové podávanie faktora IX, podľa zváženého ošetrojúceho lekára, vykonávať pod lekárskeho dohľadom, aby v prípade alergických reakcií bola k dispozícii adekvátna lekárska starostlivosť.

#### Tromboembolizmus

Pri podávaní tohto lieku pacientom s ochorením pečene, pacientom po operáciách, novorodencom alebo pacientom ohrozeným trombotickým fenoménom alebo diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) sa má začať klinické sledovanie začiatkových prejavov trombotickej a konzumpčnej koagulopatie s vhodným biologickým testovaním z dôvodu potenciálneho rizika trombotických komplikácií pri používaní liekov obsahujúcich faktor IX. V týchto situáciách sa má zvážiť prínos liečby ALPROLIXOM oproti rizikám týchto komplikácií.

#### Kardiovaskulárne udalosti

U pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná liečba pomocou FIX zvyšovať kardiovaskulárne riziko.

#### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (*Central Venous Access Device*, CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

#### Zaznamenanie čísla šarže

Pri každom podaní ALPROLIXU pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

#### Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

#### Aspekty týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje 0,3 mmol (alebo 6,4 mg) sodíka v injekčnej liekovke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli hlásené žiadne interakcie ALPROLIXU s inými liekmi. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita a dojčenie

Žiadne štúdie reprodukcie na zvieratách s ALPROLIXOM vykonané neboli. Uskutočnila sa štúdia prechodu placentou u myši (pozri časť 5.3). Z dôvodu zriedkavého výskytu hemofílie B u žien nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti týkajúce sa používania faktora IX počas gravidity a dojčenia. Preto sa má faktor IX používať počas gravidity a dojčenia iba v prípade, ak je jednoznačne indikovaný.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate. Žiadne štúdie fertility na zvieratách s ALPROLIXOM vykonané neboli.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

ALPROLIX nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Zriedkavo sa pozorovali reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, sčervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, mravčenie, vracanie, sipot) a v niektorých prípadoch môžu prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). V niektorých prípadoch sa tieto reakcie rozvinuli do závažnej anafylaxie a vyskytovali sa v tesnej prechodnej súvislosti so vznikom inhibítorov faktora IX (pozri tiež časť 4.4). U pacientov s hemofíliou B s inhibítormi faktora IX a alergickou reakciou v anamnéze sa pozoroval po pokuse o vyvolanie imunitnej znášateľnosti nefrotický syndróm.

U pacientov s hemofíliou B sa môžu vytvoriť neutralizačné protilátky (inhibítory) proti faktoru IX. Ak sa vytvorí takáto inhibícia, tento stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované hemofilické centrum.

Po podávaní liekov obsahujúcich faktor IX s vyšším rizikom prípravkov s nízkou čistotou existuje potenciálne riziko tromboembolických príhod. Použitie liekov obsahujúcich faktor IX s nízkou čistotou súviselo s prípadmi infarktu myokardu, diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, venózneho trombozy

a pľúcnej embólie. Použitie faktora IX s vysokou čistotou je zriedkavo spojené s tromboembolickými komplikáciami.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie v tabuľke uvedenej nižšie sa pozorovali u spolu 153 pacientov so závažnou hemofiliou B v klinických štúdiách fázy III a v rozširujúcej štúdii. Celkový počet dní expozície bol 17 080 s mediánom 100 (rozsah 1 – 351) dní expozície na jedného pacienta.

Tabuľka 2 uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli hodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pre ALPROLIX v klinických skúšaníach

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Kategória frekvencie</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy závrat dysgeúzia	časté menej časté menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté
Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	perorálna parestézia zápach z úst	časté menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	obštrukčná uropatia hematúria renálna kolika	časté menej časté menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu bolesť v mieste podania infúzie	menej časté menej časté

#### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Počas skúseností po uvedení lieku na trh sa pozorovala tvorba inhibítorov FIX a precitlivosť (vrátane anafylaxie).

#### Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné ako u dospelých. Informácie o charakterizácii rozsahu a veku bezpečnostnej databázy u detí, pozri časť 5.1

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.



## 4.9 Predávkovanie

Účinky vyšších než odporúčaných dávok ALPROLIXU neboli popísané.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor IX, ATC kód: B02BD04

#### Mechanizmus účinku

Faktor IX je jednoreťazcový glykoproteín s molekulárnou hmotnosťou približne 68 000 daltonov. Je to koagulačný faktor závislý od vitamínu K. Faktor IX sa aktivuje pomocou faktora XIa vo vnútornej koagulačnej dráhe a pomocou komplexu faktora VII/tkanivového faktora vo vonkajšej dráhe. Aktivovaný faktor IX v kombinácii s aktivovaným faktorom VIII aktivuje faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a dochádza k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília B je dedičná porucha koagulácie krvi viazaná na chromozóm X, ktorá je spôsobená zníženými hladinami faktora IX a ktorej následkom je krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, či už spontánne alebo v dôsledku náhodného poranenia alebo chirurgického zákroku. Substitučnou liečbou sa zvýši hladina faktora IX v plazme, čím sa umožní prechodná korekcia deficitu faktora a korekcia náchylnosti na krvácanie.

ALPROLIX (eftrenonakog alfa) je dlhodobo účinkujúci, úplne rekombinantný fúzny proteín, ktorý pozostáva z ľudského koagulačného faktora IX kovalentne naviazaného na Fc doménu ľudského imunoglobulínu G1 a vyrába sa technológiou rekombinantnej DNA.

Fc doména ľudského imunoglobulínu G1 sa viaže s neonatálnym Fc receptorom. Tento receptor je exprimovaný počas celého života ako súčasť prirodzene sa vyskytujúcej dráhy, ktorá chráni imunoglobulíny pred lyzozómovou degradáciou cyklickým návratom týchto proteínov späť do krvného obehu, čo má za následok ich dlhý polčas v plazme.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetické vlastnosti ALPROLIXU sa vyhodnocovali v 2 multinárodných, otvorených, pivotných štúdiách – v štúdiu fázy 3 označovanej ako štúdia I a v pediatrickej štúdiu fázy 3 označovanej ako štúdia II (pozri časť „Pediatrická populácia“).

Štúdia I porovnávala účinnosť oboch profylaktických liečebných režimov (s fixným týždenným intervalom a s individualizovaným intervalom) s liečbou podľa potreby. Do tejto štúdie bolo zaradených spolu 123 predtým liečených pacientov mužského pohlavia (vo veku od 12 do 71 rokov) so závažnou hemofiáliou B (endogénna aktivita FIX  $\leq 2$  %). Všetci pacienti boli liečení ALPROLIXOM a sledovali sa po dobu až 77 týždňov.

Osoby v skupine s fixným týždenným intervalom dostávali ALPROLIX na bežnú profylaxiu so začiatočnou dávkou 50 IU/kg. Osoby v skupine s individualizovaným intervalom dostávali ALPROLIX na bežnú profylaxiu s fixnou dávkou 100 IU/kg so začiatočným intervalom dávkovania každých 10 dní. Štúdia I okrem toho vyhodnocovala hemostatickú účinnosť pri liečbe prípadov krvácania a stanovovala hemostatickú účinnosť počas perioperačnej liečby u pacientov podstupujúcich veľké chirurgické zákroky.

Profylaxia s fixnými týždennými a individualizovanými intervalmi:

U hodnotených osôb zaradených do skupiny profylaxie s fixným týždenným intervalom v štúdiu I sa dosahoval medián týždennej dávky na úrovni 45,17 IU/kg (medzikvartilový rozsah 38,1 - 53,7).

U hodnotených osôb zaradených do skupiny profylaxie s individualizovaným intervalom v štúdiu I sa dosahoval medián intervalu na úrovni 12,53 dňa (medzikvartilový rozsah 10,4 - 13,4).

Mediány priemernej ročnej miery výskytu krvácania (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) u pacientov s vyhodnotiteľnou účinnosťou boli na úrovni 2,95 (medzikvartilový rozsah 1,01 – 4,35) u pacientov s profylaxiou s fixným týždenným intervalom, 1,38 (medzikvartilový rozsah 0,00 – 3,43) u pacientov s individualizovaným intervalom a 17,69 (medzikvartilový rozsah 10,77 – 23,24) u pacientov s liečbou podľa potreby. U 42 % osôb počas individualizovanej profylaxie a u 23,0 % osôb počas týždennej profylaxie sa nevyskytovali žiadne epizódy krvácania. V skupine s profylaxiou s individualizovaným intervalom bol nižší podiel pacientov s  $\geq 1$  cieľovým kĺbom na začiatku liečby než v skupine s týždennou profylaxiou (27,6 % resp. 57,1 %, v uvedenom poradí).

Poznámka: Hodnoty ABR nie sú porovnateľné medzi rôznymi faktormi koncentrátov a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

Liečba krvácania: Zo 636 prípadov krvácania pozorovaných počas štúdie I sa 90,4 % liečilo podaním 1 injekcie a spolu 97,3 % sa liečilo podaním najviac 2 injekcií. Medián priemernej dávky na injekciu na liečbu epizódy krvácania bol 46,07 (medzikvartilový rozsah 32,86 - 57,03) IU/kg. Medián celkovej dávky na liečbu epizódy krvácania bol 51,47 IU/kg (medzikvartilový rozsah 35,21 – 61,73) v skupine s týždennou profylaxiou, 49,62 IU/kg (35,71 – 94,82) v skupine s profylaxiou s individualizovaným intervalom a 46,58 IU/kg (33,33 – 59,41) v skupine s liečbou podľa potreby.

Pediatrická populácia

Do štúdie II bolo zaradených spolu 30 predtým liečených pediatrických pacientov mužského pohlavia so závažnou hemofíliou B (endogénna aktivita FIX  $\leq 2$  %). Pacienti boli vo veku do 12 rokov (15 bolo vo veku < 6 rokov a 15 bolo vo veku od 6 do < 12 rokov). Všetci pacienti boli liečení ALPROLIXOM a sledovali sa po dobu najviac 52 týždňov.

Všetkých 30 pacientov bolo liečených ALPROLIXOM v režime individualizovanej profylaktickej dávky so začiatočnou dávkou 50 – 60 IU/kg podávanou každých 7 dní, ktorá sa upravovala až do maximálne 100 IU/kg, a s intervalom dávkovania upravovaným v rozsahu od minimálne jedenkrát týždenne do maximálne dvakrát týždenne.

Režim profylaktickej individualizovanej liečby:

Medián priemernej týždennej dávky ALPROLIXU bol na úrovni 59,40 IU/kg (medzikvartilový rozsah 52,95 až 64,78 IU/kg) pre osoby vo veku < 6 rokov a na úrovni 57,78 IU/kg (medzikvartilový rozsah 51,67 až 65,01 IU/kg) pre osoby vo veku od 6 do < 12 rokov. Celkový medián intervalu dávkovania bol na úrovni 6,99 dňa (medzikvartilový rozsah 6,94 až 7,03) bez rozdielu v mediáne intervalu dávkovania medzi vekovými kohortami. S výnimkou jedného pacienta, ktorého posledná predpísaná dávka bola 100 IU/kg každých 5 dní, boli u ostatných 29 pacientov posledné predpísané dávky na úrovni najviac 70 IU/kg každých 7 dní. U 33 % pediatrických pacientov sa nevyskytovali žiadne epizódy krvácania.

Mediány priemernej ročnej miery výskytu krvácania u pacientov vo veku <12 rokov s vyhodnotiteľnou účinnosťou boli na úrovni 1,97 (medzikvartilový rozsah 0,00 – 3,13).

Liečba epizód krvácania: Zo 60 prípadov krvácania pozorovaných počas štúdie II sa 75 % liečilo podaním 1 injekcie a celkovo 91,7 % epizód krvácania sa liečilo podaním najviac 2 injekcií. Medián priemernej dávky na injekciu na liečbu epizódy krvácania bol 63,51 (medzikvartilový rozsah 48,92 - 99,44) IU/kg.

Medián celkovej dávky na liečbu epizódy krvácania bol 68,22 IU/kg (medzikvartilový rozsah 50,89 - 126,19).

Perioperačná liečba (chirurgická profylaxia):

V štúdií I a v rozšírenej štúdií sa vykonalo a vyhodnotilo spolu 29 veľkých chirurgických zákrokov u 19 osôb (17 dospelých, 1 dospelávajúci a 1 pediatrický pacient vo veku < 12 rokov). Z týchto 29 veľkých chirurgických zákrokov vyžadovalo 24 chirurgických zákrokov (82,8 %) jednu dávku pred operáciou na udržanie hemostázy počas chirurgického zákroku. Medián priemernej dávky na injekciu na udržanie hemostázy počas chirurgického zákroku bol 94,7 IU/kg (rozsah: 49 až 152 IU/kg). Celková dávka v deň chirurgického zákroku dosahovala úroveň od 51 do 318 IU/kg a celková dávka v 14-dňovom perioperačnom období dosahovala úroveň od 60 do 1 947 IU/kg.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie ALPROLIXU sa vykonali u predtým liečených pacientov so závažnou hemofiliou B. Údaje uvedené v tejto časti boli získané pomocou jednostupňového testu zrážavosti s činidlom aPTT na báze oxidu kremičitého kalibrovaným proti plazmatickým štandardom faktora IX.

Farmakokinetické vlastnosti sa vyhodnocovali u 22 osôb ( $\geq 19$  rokov) dostávajúcich ALPROLIX (rFIXFc). Po období vyplavovania lieku z tela trvajúcom najmenej 120 hodín (5 dní) dostali pacienti jednu dávku 50 IU/kg ALPROLIXU. Farmakokinetické vzorky boli odobraté pred podaním dávky, a potom následne v 11 časových bodoch až do 240 hodín (10 dní) po dávke. Farmakokinetické parametre nekompartmentálnej analýzy po dávke 50 IU/kg ALPROLIXU sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre ALPROLIXU (dávka 50 IU/kg)

Farmakokinetické parametre <sup>1</sup>	ALPROLIX (95 % IS)
	N = 22
Prírastková obnova (IU/dl na IU/kg)	0,92 (0,77 - 1,10)
AUC/dávku (IU*h/dl na IU/kg)	31,58 (28,46 - 35,05)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	46,10 (38,56 - 55,11)
Cl (ml/h/kg)	3,17 (2,85 - 3,51)
t <sub>1/2</sub> (h)	77,60 (70,05 - 85,95)
t <sub>1/2α</sub> (h) <sup>2</sup>	5,03 (3,20 - 7,89)
t <sub>1/2β</sub> (h) <sup>2</sup>	82,12 (71,39 - 94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44 - 106,21)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	303,4 (275,1 - 334,6)
Čas do 1 % (dni) <sup>2</sup>	11,22 (10,20 - 12,35)

<sup>1</sup> Farmakokinetické parametre sú uvedené ako geometrická priemerná hodnota (95 % IS).

<sup>2</sup> Tieto farmakokinetické parametre sa získali z kompartmentálnej analýzy.

**Skratky:** IS = interval spoľahlivosti,  $C_{max}$  = čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie, AUC = plocha pod časovou krivkou koncentrácie FIX,  $t_{1/2}$  = biologický polčas,  $t_{1/2\alpha}$  = polčas distribúcie,  $t_{1/2\beta}$  = eliminačný polčas, Cl = klírens,  $V_{ss}$  = distribučný objem v rovnovážnom stave, MRT = stredný pobytový čas.

Eliminačný polčas ALPROLIXU (82 hodín) je ovplyvnený oblasťou  $F_c$ , pre ktorú sa na zvieracích modeloch preukázalo sprostredkovaním prostredníctvom cyklických dráh neonatálneho receptora  $F_c$ .

Na základe údajov o aktivite FIX získaných od 161 osôb zo všetkých vekových skupín (vek od 2 do 76 rokov) s hmotnosťou od 12,5 kg do 186,7 kg v troch klinických štúdiách (12 osôb v štúdiu fázy 1/2a, 123 osôb v štúdiu I a 26 osôb v štúdiu II) bol vyvinutý populačný farmakokinetický model. Odhad parametra Cl (klírens) ALPROLIXU pre typickú dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je na úrovni 2,30 dl/h a ustáleného distribučného objemu ALPROLIXU je na úrovni 194,8 dl. Pozorovaný priemerný (SD) časový profil aktivity po jednej dávke ALPROLIXU u pacientov so závažnou hemofíliou B je uvedený nižšie (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Pozorovaná priemerná (SD) aktivita FIX [IU/dl] po jednej dávke ALPROLIXU1 u pacientov vo veku  $\geq 12$  rokov

Dávka (IU/kg)	10 min	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	96 h	144 h	168 h	192 h	240 h	288 h
50	52,9 (30,6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4 (1,1)	3,2 (1,9)	2,6 (1,0)	2,1 (0,9)	NA
100	112 (24)	NA	77,1 (12,8)	NA	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	NA	4,81 (1,67)	NA	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

<sup>1</sup> Pozri časť 4.2; NA: nie je k dispozícii.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre ALPROLIXU sa stanovili pre dospievajúcich v štúdiu I (farmakokinetický odber vzoriek sa vykonal pred podaním dávky, a potom sa vykonal vyhodnotenie vo viacerých časových bodoch až do 336 hodín (14 dní) po dávke) a pre deti v štúdiu II (farmakokinetický odber vzoriek sa vykonal pred podaním dávky, a potom sa vykonal vyhodnotenie v 7 časových bodoch až do 168 hodín (7 dní) po dávke). V tabuľke 5 sú uvedené farmakokinetické parametre vypočítané z údajov 35 pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov.

Tabuľka 5: Porovnanie farmakokinetických parametrov ALPROLIXU (rFIXFc) podľa vekovej kategórie

FK parametre <sup>1</sup>	Štúdia II		Štúdia I
	< 6 rokov (2, 4)	6 až < 12 rokov (6, 10)	12 až < 18 rokov (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dl na IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dávku (IU*h/dl na IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>ss</sub> (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

<sup>1</sup>FK parametre odvodené z nekompartmentálnej analýzy sú uvedené ako geometrická priemerná hodnota (95 % IS).

**Skratky:** IS = interval spoľahlivosti, IR = prírastková obnova, AUC = plocha pod časovou krivkou koncentrácieFIX, t<sub>1/2</sub> = biologický polčas, MRT = stredný pobytový čas, Cl = klírens, V<sub>ss</sub> = distribučný objem v rovnovážnom stave.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe testu trombogenicity u králikov (Wesslerov model stázy) a štúdií toxicity po opakovanom podávaní (ktoré zahŕňali vyhodnotenie lokálnej toxicity, samčích reprodukčných orgánov a elektrokardiografických parametrov) u potkanov a opíc neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce genotoxicitu, karcinogenitu, reprodukčnú toxicitu ani embryofetálny vývin. V štúdiu prechodu placentou sa zistilo, že u myší prechádza ALPROLIX placentou v malých množstvách.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Prášok

sacharóza

L-histidín

manitol

polysorbát 20

hydroxid sodný (na úpravu pH)

kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

#### Rozpúšťadlo

chlorid sodný

voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Smú sa používať iba dodané infúzne súpravy, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie koagulačného faktora IX do vnútorných povrchov niektorých injekčných pomôcok.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Počas času použiteľnosti sa tento liek môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Dátum vybratia lieku z chladničky sa má zaznamenať na škatuľku. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky. Liek sa nemá používať po dátume expirácie vytlačenom na injekčnej liekovke alebo šesť mesiacov po vybratí škatuľky z chladničky, podľa toho, čo nastane skôr.

#### Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 6 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote (do 30 °C). Ak sa liek nepoužije do 6 hodín, musí sa zlikvidovať. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, za dobu skladovania v stave pripravenom na použitie a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ. Liek chráňte pred priamym slnečným svetlom.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie**

Každé balenie obsahuje:

- prášok v sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s chlórbutylovou gumovou zátkou,
- 5 ml rozpúšťadla v sklenenej naplnenej injekčnej striekačke typu 1 s brómbutylovou gumovou piestovou zátkou,
- plunžerový piest,
- sterilný adaptér injekčnej liekovky na rekonštitúciu,
- sterilnú infúznu súpravu,
- tampón navlhčený (tampóny navlhčené) alkoholom,
- náplast' (náplasti),
- gázový vankúšik (gázové vankúšiky).

Veľkosť balenia: 1 kus.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Prášok na injekciu v každej injekčnej liekovke sa musí rekonštituovať s dodaným rozpúšťadlom (roztok chloridu sodného) z naplnenej injekčnej striekačky použitím sterilného adaptéra injekčnej liekovky na rekonštitúciu.

Injekčnou liekovkou sa má jemne krúžiť až do rozpustenia všetkého prášku.

Ďalšie informácie o rekonštitúcii a podávaní lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opalizujúci a bezfarebný. Rekonštituovaný liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a či nedošlo ku zmene sfarbenia. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. máj 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA  
A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky. Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

ALPROLIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

ALPROLIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
eftrenonacogum alfa  
rekombinantný koagulačný faktor IX, Fc fúzny proteín

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Prášok: 250 IU eftrenonacogum alfa (približne 50 IU/ml po rekonštitúcii),

Prášok: 500 IU eftrenonacogum alfa (približne 100 IU/ml po rekonštitúcii)

Prášok: 1000 IU eftrenonacogum alfa (približne 200 IU/ml po rekonštitúcii)

Prášok: 2000 IU eftrenonacogum alfa (približne 400 IU/ml po rekonštitúcii)

Prášok: 3000 IU eftrenonacogum alfa (približne 600 IU/ml po rekonštitúcii)

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Prášok:

sacharóza, L-histidín, manitol, polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

Rozpúšťadlo:

chlorid sodný

voda na injekciu

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s práškom, 5 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, 1 plunžerový piest, 1 adaptér injekčnej liekovky, 1 infúzna súprava, 2 tampóny navlhčené alkoholom, 2 náplasti, 1 gáza

## **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Naskenovaním QR kódu pomocou smartfónu alebo prostredníctvom webovej stránky môžete získať inštruktážne video s pokynmi na prípravu a podanie ALPROLIXU.

Uvedie sa QR kód + <http://www.alprolix-instructions.com/>

## **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

## **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

## **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite do 6 hodín po rekonštitúcii.

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte v chladničke.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného obdobia trvajúceho najviac 6 mesiacov.

Po uchovávaní pri izbovej teplote sa nesmie liek vrátiť do chladničky.

Dátum vybratia z chladničky:

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE OBALU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

ALPROLIX 250 IU prášok na injekciu

ALPROLIX 500 IU prášok na injekciu

ALPROLIX 1000 IU prášok na injekciu

ALPROLIX 2000 IU prášok na injekciu

ALPROLIX 3000 IU prášok na injekciu

eftrenonacogum alfa  
rekombinantný koagulačný faktor IX  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

**6. INÉ**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE OBALU NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre ALPROLIX  
chlorid sodný  
voda na injekciu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

5 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**ALPROLIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**ALPROLIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**ALPROLIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**ALPROLIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**ALPROLIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**

eftrenonakog alfa (eftrenonacogum alfa) rekombinantný koagulačný faktor IX, Fc fúzny proteín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je ALPROLIX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ALPROLIX
3. Ako používať ALPROLIX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ALPROLIX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na prípravu a podanie

### **1. Čo je ALPROLIX a na čo sa používa**

ALPROLIX obsahuje liečivo eftrenonakog alfa, rekombinantný koagulačný faktor IX, Fc fúzny proteín. Faktor IX je proteín vytváraný prirodzenou cestou v tele, ktorý je potrebný na zrážanie krvi a zastavenie krvácania.

ALPROLIX je liek používaný na liečbu a prevenciu krvácania vo všetkých vekových skupinách pacientov s hemofíliou B (dedičná porucha krvácania spôsobená deficitom faktora IX).

ALPROLIX sa pripravuje rekombinantnou technológiou bez pridania akýchkoľvek zložiek ľudského alebo zvieracieho pôvodu do výrobného procesu.

## **Ako funguje ALPROLIX**

Pacientom s hemofíliou B chýba faktor IX alebo nefunguje správne. ALPROLIX sa používa na náhradu chýbajúceho alebo nedostatkového faktora IX. ALPROLIX zvyšuje hladinu faktora IX v krvi a dočasne upravuje náchylnosť na krvácanie. Fc fúzny proteín v ALPROLIXE predlžuje dobu účinku lieku.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ALPROLIX**

### **Nepoužívajte ALPROLIX:**

- ak ste alergický na eľtrenonakog alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať ALPROLIX, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Existuje malá pravdepodobnosť, že sa môže u vás vyskytnúť anafylaktická reakcia (závažná, náhla alergická reakcia) na ALPROLIX. Prejavy alergických reakcií môžu zahŕňať svrbenie po celom tele, žihľavku, tlak na hrudníku, ťažkosti s dýchaním a nízky krvný tlak. Ak sa vyskytnú akékoľvek z týchto príznakov, okamžite ukončíte injekčné podávanie a obráťte sa na svojho lekára.
- Ak si myslíte, že dávka, ktorú dostávate, nedokáže zastaviť vaše krvácanie, obráťte sa na svojho lekára, pretože to môže mať niekoľko dôvodov. Známou komplikáciou, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby hemofílie B, je napríklad tvorba protilátok (známych aj ako inhibítory) proti faktoru IX. Tieto protilátky zabraňujú správne fungovaniu liečby. Toto skontroluje váš lekár. Nezvyšujte celkovú dávku ALPROLIXU, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojím lekárom.

Pacienti s inhibítorom faktora IX môžu byť viac ohrození anafylaxiou pri budúcej liečbe faktorom IX. Preto ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie, napríklad tie uvedené vyššie, mali by ste sa nechať vyšetriť na prítomnosť inhibítora.

Lieky obsahujúce faktor IX môžu zvyšovať riziko nežiaducich krvných zrazenín v tele, najmä ak máte rizikové faktory pre vznik krvných zrazenín. Medzi príznaky možnej nežiaducej krvnej zrazeniny môžu patriť: bolesť a/alebo bolestivosť pozdĺž žily, neočakávaný opuch ruky alebo nohy, náhla dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním.

### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak potrebujete centrálny venózný katéter (*Central Venous Access Device, CVAD*), má sa zväziť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, prítomnosti baktérií v krvi a krvných zrazenín v mieste zavedenia katétra.

### Dokumentácia

Pri každom podávaní ALPROLIXU sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

### **Iné lieky a ALPROLIX**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

ALPROLIX nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **ALPROLIX obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje po príprave 6,4 mg sodíka v injekčnej liekovke. Ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka, poraďte sa so svojím lekárom.

### **3. Ako používať ALPROLIX**

Liečbu ALPROLIXOM začne lekár, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hemofíliou. Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár (pozri časť 7). Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

ALPROLIX sa podáva ako injekcia do žily. ALPROLIX si môžete podávať vy alebo niekto iný po absolvovaní vhodného školenia. Váš lekár stanoví dávku ALPROLIXU (v medzinárodných jednotkách alebo „IU“), ktorú budete dostávať. Táto dávka bude závisieť od vašich individuálnych potrieb pri náhradnej liečbe faktorom IX a od toho, či sa používa na prevenciu alebo liečbu krvácania. Ak si myslíte, že dávka, ktorú dostávate, nedokáže zastaviť vaše krvácanie, poraďte sa so svojím lekárom.

To, ako často potrebujete injekciu, bude závisieť od toho, ako spoľahlivo u vás ALPROLIX účinkuje. Váš lekár bude vykonávať príslušné laboratórne testy na kontrolu toho, či máte dostatočné hladiny faktora IX v krvi.

#### **Liečba krvácania**

Dávka ALPROLIXU sa vypočíta za základe vašej telesnej hmotnosti a hladín faktora IX, ktoré treba dosiahnuť. Cieľové hladiny faktora IX budú závisieť od závažnosti a miesta krvácania.

#### **Prevencia krvácania**

Ak používate ALPROLIX na prevenciu krvácania, váš lekár vám vypočíta dávku.

Obvyklá dávka ALPROLIXU je 50 IU na kg telesnej hmotnosti podávaná jedenkrát týždenne alebo 100 IU na kg telesnej hmotnosti podávaná raz za 10 dní. Túto dávku alebo interval podávania môže váš lekár upraviť. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie intervaly dávkovania alebo vyššie dávky.

#### **Použitie u detí a dospievajúcich**

ALPROLIX sa môže používať u detí a dospievajúcich všetkých vekových kategórií. U detí vo veku do 12 rokov môžu byť potrebné vyššie dávky alebo častejšie injekcie a obvyklá dávka je 50 až 60 IU na kg telesnej hmotnosti podávaná raz za 7 dní.

#### **Ak použijete viac ALPROLIXU, ako máte**

Čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi. ALPROLIX musíte používať vždy presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **Ak zabudnete použiť ALPROLIX**

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Použite svoju dávku hneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v obvyklom rozvrhu dávkovania. Ak neviete, ako postupovať, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak prestanete používať ALPROLIX**

Neprestaňte používať ALPROLIX bez konzultácie so svojim lekárom. Ak prestanete používať ALPROLIX, nemusíte byť už chránený pred krvácaním alebo aktuálne krvácanie sa nemusí zastaviť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Ak sa vyskytnú závažné, náhle alergické reakcie (anafylaktická reakcia), injekčné podávanie sa musí okamžite zastaviť. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek z nasledujúcich príznakov alergických reakcií, musíte sa okamžite obrátiť na svojho lekára: opuch tváre, vyrážky, svrbenie po celom tele, žihľavka, tlak na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, pálenie a štipanie v mieste podania injekcie, triaška, rumenec, bolesť hlavy, celkový pocit choroby, nevoľnosť, nepokoj, rýchly srdcový rytmus a nízky krvný tlak.

V súvislosti s týmto liekom môže dochádzať k nasledujúcim vedľajším účinkom.

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):** bolesť hlavy, trpnutie alebo strata citlivosti úst, bolesť v boku s výskytom krvi v moči (obštrukčná uropatia).

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):** závrat, zmeny chuti, zápach z úst, pocit únavy, bolesť v mieste podania injekcie, búšenie srdca, krv v moči (hematúria), bolesť v boku (obličková kolika), nízky krvný tlak a znížená chuť do jedla.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať ALPROLIX**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

ALPROLIX sa prípadne môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Zaznamenajte na škatuľku dátum vybratia ALPROLIXU z chladničky a začatia uchovávania pri izbovej teplote. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a označení obalu injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Nepoužívajte tento liek, ak sa uchovával pri izbovej teplote dlhšie než 6 mesiacov.

ALPROLIX sa musí po pripravení ihneď použiť. Ak nemôžete použiť pripravený roztok ALPROLIXU hneď, musí sa použiť do 6 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote. Po príprave roztok neuchovávajte v chladničke. Rostok chráňte pred priamym slnečným svetlom.

Pripravený roztok bude číry až mierne opalizujúci a bezfarebný. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo obsahuje viditeľné častice.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte vhodným spôsobom. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo ALPROLIX obsahuje**

#### Prášok:

- Liečivo je eftrenonakog alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX, Fc fúzny proteín). Každá injekčná liekovka ALPROLIXU obsahuje nominálne 250, 500, 1000, 2000 alebo 3000 IU eftrenonakogu alfa.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, L-histidín, manitol, polysorbát 20, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková. Ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka, pozri časť 2.

#### Rozpúšťadlo:

5 ml chloridu sodného a vody na injekciu

### **Ako vyzerá ALPROLIX a obsah balenia**

ALPROLIX sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Prášok má formu bieleho až sivobieleho prášku alebo koláča. Rozpúšťadlo dodávané na prípravu injekčného roztoku je číry, bezfarebný roztok. Injekčný roztok je po príprave číry až mierne opalizujúci a bezfarebný.

Každé balenie ALPROLIXU obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 5 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, 1 plunžerový piest, 1 adaptér injekčnej liekovky, 1 infúznú súpravu, 2 tampóny navlhčené alkoholom, 2 náplasti a 1 gázový vankúšik.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

**България**

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

**Česká republika**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

e-mail: mail.cz@sobi.com

**Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

**Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

**Eesti**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

**Ελλάδα**

Sobi Single Member I.K.E.

Tel. + 30 210 7264067

e-mail: info.greece@sobi.com

**España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

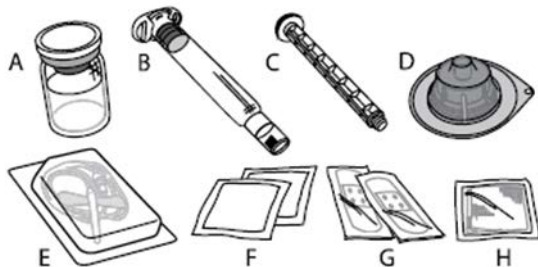
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Pozrite si časť 7 na zadnej strane písomnej informácie s názvom „Návod na prípravu a podanie“.

## 7. Návod na prípravu a podanie

Postup uvedený nižšie opisuje prípravu a podanie ALPROLIXU.

ALPROLIX sa podáva prostredníctvom intravenózne (i.v.) injekcie po rozpustení prášku na injekciu v rozpúšťadle dodávanom v naplnenej injekčnej striekačke. Balenie ALPROLIXU obsahuje:



- A) 1 injekčná liekovka s práškom
- B) 5 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke
- C) 1 plunžerový piest
- D) 1 adaptér injekčnej liekovky
- E) 1 infúzna súprava
- F) 2 tampóny navlhčené alkoholom
- G) 2 náplasti
- H) 1 gázový vankúšik

ALPROLIX sa nesmie zmiešavať s inými injekčnými ani infúznymi roztokmi.

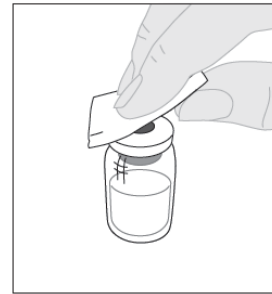
Pred otvorením balenia si umyte ruky.

### Príprava:

1. Skontrolujte názov a silu lieku na obale a uistite sa, že obsahuje správny liek. Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke s ALPROLIXOM. Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie.
2. Ak sa ALPROLIX uchovával v chladničke, pred použitím nechajte injekčnú liekovku s ALPROLIXOM (A) a injekčnú striekačku s rozpúšťadlom (B) dosiahnuť izbovú teplotu. Nepoužívajte externé zdroje tepla.
3. Položte injekčnú liekovku na čistý rovný povrch. Z injekčnej liekovky s ALPROLIXOM odstráňte plastové odklápacie viečko.

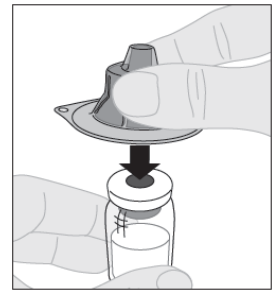


4. Utrite hornú časť injekčnej liekovky jedným z tampónov navlhčených alkoholom (F) dodaných v balení a nechajte uschnúť na vzduchu. Po utretí hornej časti injekčnej liekovky sa jej nedotýkajte a zabráňte jej dotyku s inými predmetmi.

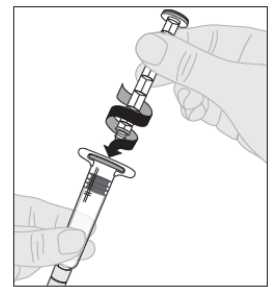


5. Z priehľadného plastového adaptéra injekčnej liekovky (D) odlepte ochranný papierový vrchnák. Nevyberajte adaptér z jeho ochranného viečka. Nedotýkajte sa vnútra balenia adaptéra injekčnej liekovky.

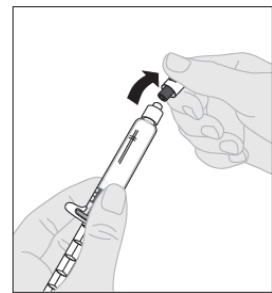
6. Podržte adaptér injekčnej liekovky v ochrannom viečku a položte ho priamo na hornú časť injekčnej liekovky. Zatlačte pevne nadol, až kým adaptér nezapadne na svoje miesto v hornej časti injekčnej liekovky, hrotom adaptéra prepichujúc zátku injekčnej liekovky.



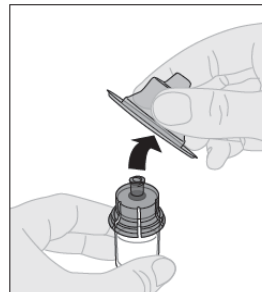
7. Pripevnite piest (C) ku injekčnej striekačke s rozpúšťadlom vložením špičky piestu do otvoru injekčnej striekačky. Otáčajte piestom v smere hodinových ručičiek, až kým sa bezpečne neupevní do injekčnej striekačky.



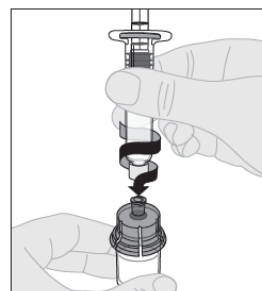
8. Z injekčnej striekačky s rozpúšťadlom odlomte biele, ochranné plastové viečko jeho ohnutím v mieste perforácie, až kým sa neuvoľní. Odložte viečko nabok, položením hornou stranou nadol, na rovný povrch. Nedotýkajte sa vnútra viečka ani špičky injekčnej striekačky.



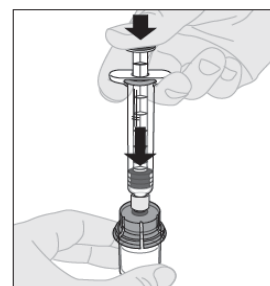
9. Z adaptéra odstráňte ochranné viečko a zlikvidujte ho.



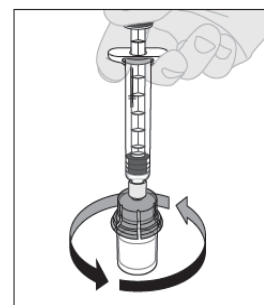
10. Pripojte injekčnú striekačku s rozpúšťadlom k adaptéru injekčnej liekovky zasunutím špičky injekčnej striekačky do otvoru adaptéra. Pevne zatlačte a otáčajte injekčnou striekačkou v smere hodinových ručičiek, až kým sa bezpečne nepripojí.



11. Pomalým stláčaním piesta vstreknite všetko rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s ALPROLIXOM.

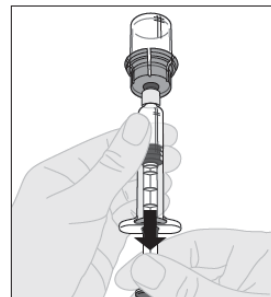


12. S injekčnou striekačkou stále pripojenou k adaptéru a so stlačeným piestom jemne krúžite injekčnou liekovkou, až kým sa prášok nerozpustí. Nepretrepávajte.

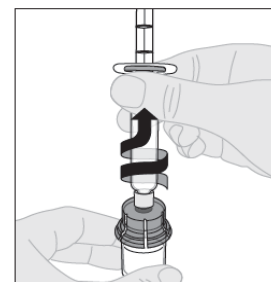


13. Hotový roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Roztok musí byť číry až mierne opalizujúci a bezfarebný. Nepoužívajte roztok, ak je zakalený alebo obsahuje viditeľné častice.

14. Uistite sa, že je piest injekčnej striekačky stále úplne stlačený nadol, a prevráťte injekčnú liekovku. Pomalým ťahaním za piest natiahnete všetok roztok cez adaptér injekčnej liekovky do injekčnej striekačky.



15. Odpojte injekčnú striekačku od adaptéra injekčnej liekovky jemným potiahnutím a otočením injekčnej liekovky proti smeru hodinových ručičiek.



Poznámka: Ak použijete na injekciu viac než jednu injekčnú liekovku s ALPROLIXOM, každá injekčná liekovka sa má pripraviť samostatne podľa predchádzajúcich pokynov (kroky 1 až 13) a injekčná striekačka s rozpúšťadlom sa má odstrániť, pričom adaptér injekčnej liekovky zostáva na mieste. Na natiahnutie pripraveného obsahu každej jednotlivéj injekčnej liekovky možno použiť jednu veľkú injekčnú striekačku luer lock.

16. Zlikvidujte injekčnú liekovku a adaptér.

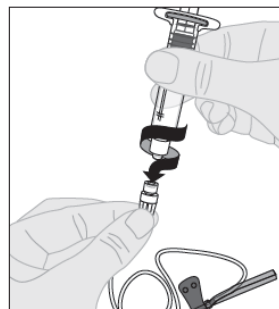
Poznámka: Ak sa roztok nepoužije okamžite, viečko injekčnej striekačky treba opatrne nasadiť späť na špičku injekčnej striekačky. Nedotýkajte sa špičky injekčnej striekačky ani vnútra viečka.

Po príprave sa ALPROLIX môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote po dobu maximálne 6 hodín. Po tejto dobe sa musí pripravený ALPROLIX zlikvidovať. Chráňte pred priamym slnečným svetlom.

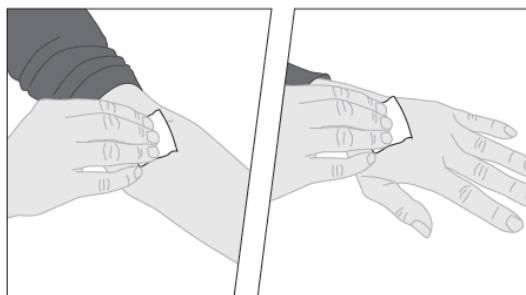
## Podávanie (intravenózna injekcia):

ALPROLIX sa má podávať pomocou infúznej súpravy (E) dodanej v tomto balení.

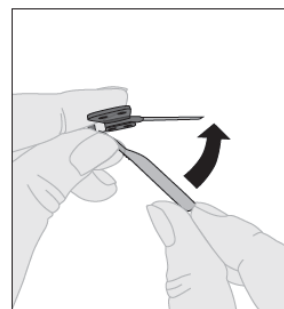
1. Otvorte balenie infúznej súpravy a odstráňte viečko z konca hadičky. Pripojte injekčnú striekačku s pripraveným roztokom ALPROLIXU ku koncu hadičky infúznej súpravy otáčaním v smere hodinových ručičiek.



2. V prípade potreby použite škrtidlo a pripravte miesto podania injekcie dôkladným utretím kože druhým tampónom navlhčeným alkoholom dodaným v balení.



3. Odstráňte všetok vzduch z hadičky infúznej súpravy pomalým stláčaním piesta, až kým tekutina nedosiahne ihlu infúznej súpravy. Nevytláčajte roztok cez ihlu. Odstráňte priehľadný plastový ochranný kryt z ihly.
4. Zaveďte ihlu infúznej súpravy do žily podľa pokynov lekára alebo zdravotnej sestry a odstráňte škrtidlo. Podľa potreby môžete použiť na pridržanie plastovej krídelkovej ihly v mieste podania injekcie jednu z náplastí (G) dodaných v balení. Pripravený liek sa má podávať injekčne intravenóznou cestou v priebehu niekoľkých minút. Váš lekár môže zmeniť odporúčanú rýchlosť podania injekcie tak, aby to bolo pre vás pohodlnejšie.
5. Po dokončení injekcie a vybratí ihly zložte chránič ihly a zacvaknite ho na ihlu.



6. Bezpečne zlikvidujte použitú ihlu, všetok nepoužitý roztok, injekčnú striekačku a prázdnu injekčnú liekovku do vhodnej nádoby na medicínsky odpad, pretože tieto materiály môžu poraniť iné osoby, ak sa nezlikvidujú správne. Pomôcky nepoužívajte opakovane.

**PRÍLOHA IV**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ)**  
**O REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre eftrenonakog alfa dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Po posúdení dostupných dôkazov držiteľ rozhodnutia o registrácii potvrdil prejav precitlivenosti a následne aktualizoval časti 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Precitlivenosť je známa nežiaduca reakcia v súvislosti s liečbou koagulačným faktorom, pričom anafylaxia predstavuje najťažšiu formu reakcie z precitlivenosti.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre eftrenonakog alfa je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich eftrenonakog alfa je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).