

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

ALPROLIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ALPROLIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. eftrenonakoga alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje približno 50 i.e. eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. eftrenonakoga alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje približno 100 i.e. eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1000 i.e. eftrenonakoga alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje približno 200 i.e. eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2000 i.e. eftrenonakoga alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje približno 400 i.e. eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 3000 i.e. eftrenonakoga alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje približno 600 i.e. eftrenonakoga alfa.

Jakost (mednarodne enote) je določena s pomočjo enostopenjskega testa strjevanja krvi po Evropski farmakopeji v primerjavi z internim standardom, ki temelji na standardu WHO za faktor IX. Specifična aktivnost zdravila ALPROLIX je 55–84 i.e./mg beljakovine.

Eftrenonakog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX, fuzijska beljakovina Fc (rFIXFc)) ima 867 aminokislin. Je zdravilo s faktorjem velike čistote, pridobljeno z rekombinantno DNA tehnologijo v celični liniji humanih embrionalnih ledvičnih celic (HEK - human embryonic kidney), brez dodajanja kakršnih koli eksogenih beljakovin humanega ali živalskega izvora v celične kulture, proces prečiščevanja ali končno formulacijo zdravila.

Pomožna snov z znanim učinkom:  
0,3 mmol (6,4 mg) natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: liofiliziran, bel do belkast prašek ali pogača.  
Vehikel: raztopina je bistra do brezbarvna.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX).

Zdravilo ALPROLIX se lahko uporablja za vse starostne skupine.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije.

##### Predhodno nezdravljeni bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila ALPROLIX pri predhodno nezdravljenih bolnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

##### Spremljanje zdravljenja

Tekom zdravljenja se priporoča ustrezno določanje ravni faktorja IX, kar je vodilo za odmerjanje zdravila in pogostnost ponovljenih injiciranj. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor IX ter kažejo različne razpolovne čase in okrevanja. Odmerek na osnovi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso. Še zlasti pri velikih kirurških posegih je skrbno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja IX v plazmi) nepogrešljivo.

Pri uporabi enostopenjskega testa strjevanja *in vitro* na osnovi tromboplastinskega časa (aPTČ) za določanje aktivnosti faktorja IX v krvnih vzorcih bolnikov lahko na rezultate aktivnosti faktorja IX v plazmi bistveno vplivata vrsta uporabljenega reagenta aPTČ in referenčni standard. To je pomembno zlasti pri menjavi laboratorija in/ali reagenta, uporabljenega za preiskavo.

Merjenje z enostopenjskim strjevalnim preizkusom z uporabo reagenta aPTČ na podlagi kaolina bo verjetno dalo prenizko raven aktivnosti.

##### Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot rekombinantnega faktorja IX Fc je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard WHO za zdravila s faktorjem IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi izražamo bodisi v

odstotkih (glede na normalno humano plazmo) bodisi v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti rekombinantnega faktorja IX Fc ustreza količini faktorja IX v enem mililitru normalne humane plazme.

#### Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka rekombinantnega faktorja IX Fc temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja IX na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja IX za 1 % normalne aktivnosti (i.e./dl). Potreben odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno število enot = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (%) (i.e./dl) x {recipročna vrednost opaženemu porastu (i.e./kg na i.e./dl)}

Količino danega zdravila in pogostnost dajanja vedno določamo glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. Če je za nadzor krvavitve potreben ponovni odmerek, je treba upoštevati podaljšani razpolovni čas zdravila ALPROLIX (glejte poglavje 5.2). Ni pričakovati, da bo prišlo do zakasnitve v času do najvišje aktivnosti.

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v ustreznem obdobju. Za vodilo pri odmerjanju pri krvavitvah in kirurških posegih lahko uporabimo preglednico 1:

Preglednica 1: Vodilo za odmerjanje zdravila ALPROLIX za zdravljenje krvavitev in pri kirurških posegih

<b>Stopnja krvavitve/vrsta kirurškega posega</b>	<b>Potrebna raven faktorja IX (%) (i.e./dl)</b>	<b>Pogostnost odmerkov (ure)/trajanje zdravljenja (dnevi)</b>
<u>Krvavitev</u>		
Začetna hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini	20-40	Injiciranje ponavljajte vsakih 48 ur, dokler krvavitev, sodeč po bolečini, ne preneha ali dokler se ne zaceli.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30-60	Injiciranje ponavljajte vsakih 24 do 48 ur ali več, dokler bolečina in akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko nevarne krvavitve	60-100	Injiciranje ponavljajte vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
<u>Kirurški poseg</u>		
Manjši kirurški poseg, vključno z izruvanjem zoba	30-60	Injiciranje ponovite po 24 urah, kot je potrebno, dokler se ne zaceli <sup>1</sup> .
<u>Večji kirurški poseg</u>	80-100 (pred operacijo in po njej)	Injiciranje ponavljajte vsakih 8 do 24 ur, kot je potrebno, dokler se rana zadovoljivo ne zaceli, potem nadaljujte zdravljenje še vsaj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja IX na 30 % do 60 % (i.e./dl).

<sup>1</sup> Pri nekaterih bolnikih in v nekaterih okoliščinah se lahko interval odmerjanja podaljša za do 48 ur (za farmakokinetične podatke glejte poglavje 5.2).

### Profilaksa

Za dolgotrajno profilakso proti krvavenju je priporočeni začetni režim:

- 50 i.e./kg enkrat na teden, odmerek se prilagodi glede na bolnikov odziv ali
- 100 i.e./kg enkrat vsakih 10 dni, presledek prilagodite glede na bolnikov odziv. Nekatere bolnike, pri katerih je bolezen pod dobrim nadzorom z režimom enkrat na vsakih 10 dni, je možno zdraviti z intervalom 14 dni ali več.

Največji priporočeni odmerek za profilakso je 100 i.e./kg.

### Starejša populacija

Izkušnje pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, so omejene.

### Pediatrična populacija

Za otroke, stare manj kot 12 let, bodo morda potrebni večji ali pogostejši odmerki, priporočeni začetni odmerek pa je 50-60 i.e./kg vsakih 7 dni. Za mladostnike, stare 12 let ali več, so priporočila za odmerjanje enaka kot za odrasle. Glejte poglavji 5.1 in 5.2.

Največji priporočeni odmerek za profilakso je 100 i.e./kg.

### Način uporabe

intravenska uporaba

Za samoinjiciranje ali injiciranje, ki ga opravi negovalec, je potrebno ustrezno usposabljanje.

Zdravilo ALPROLIX se injicira intravensko nekaj minut. Hitrost dajanja se določi glede na raven bolnikovega udobja in ne sme preseči 10 ml/min.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX in/ali domeno Fc) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila ALPROLIX so poročali o preobčutljivostnih reakcijah alergijskega tipa. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo z zdravnikom. Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo koprivnico, generalizirano urtikarijo, stiskanje v prsnem košu, sopenje, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru anafilaktičnega šoka je treba uvesti standardno zdravljenje šoka.

### Zaviralci

Po ponavljajočem zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo humani koagulacijski faktor IX, je treba pri bolniku spremljati razvoj nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev), ki jih je treba količinsko opredeliti v enotah Bethesda (BU – Bethesda Units) z ustreznim biološkim testiranjem.

V literaturi obstajajo poročila, ki kažejo povezavo med pojavom zaviralcev faktorja IX in alergijskimi reakcijami. Pri bolnikih, ki imajo alergijske reakcije, je treba zato oceniti prisotnost zaviralca. Treba je

omeniti, da so lahko bolniki z zaviralci faktorja IX pri poznejši provokaciji s faktorjem IX izpostavljeni povečanemu tveganju anafilaksije.

Zaradi tveganja alergijskih reakcij z zdravili, ki vsebujejo faktor IX, je treba začetno dajanje faktorja IX v skladu z oceno lečečega zdravnika izvesti med zdravstvenim opazovanjem, pri čemer je na voljo ustrezna zdravniška oskrba za alergijske reakcije.

#### Trombembolija

Zaradi morebitnega tveganja trombotičnih zapletov z zdravili, ki vsebujejo faktor IX, je potreben klinični nadzor zgodnjih znakov trombotične in porabnostne koagulopatije z ustreznim biološkim testiranjem, če to zdravilo dajemo bolnikom z boleznijo jeter, bolnikom po kirurškem posegu, novorojenčkom ali bolnikom s tveganjem trombotičnih pojavov ali diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). V takih okoliščinah je treba pretehtati korist zdravljenja z zdravilom ALPROLIX v primerjavi s tveganjem za te zaplete.

#### Kardiovaskularni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi kardiovaskularnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje s FIX poveča kardiovaskularno tveganje.

#### Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

#### Beleženje številke serije

Močno se priporoča, da se ob vsaki uporabi zdravila ALPROLIX zabeleži ime in številka serije zdravila, da se ohranja povezava med bolnikom in serijo zdravila.

#### Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

#### Podatki glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 0,3 mmol (ali 6,4 mg) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja zdravila ALPROLIX z drugimi zdravili niso izvedli. Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost in dojenje

Študij o vplivu zdravila ALPROLIX na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Izvedli so študijo prehajanja skozi posteljico pri miših (glejte poglavje 5.3). Na podlagi redke pojavnosti hemofilije B pri ženskah podatki o izkušnjah glede uporabe faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo. Zato se lahko faktor IX uporablja med nosečnostjo in dojenjem le, če je jasno indiciran.

#### Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo. Študij plodnosti pri živalih z zdravilom ALPROLIX niso izvedli.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ALPROLIX nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemirnost, tahikardijo, stiskanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje, sopenje), ki so v posameznih primerih napredovale v hudo anafilaksijo (vključno s šokom). V nekaterih primerih so te reakcije napredovale v hudo anafilaksijo, pojavljale pa so se v tesni časovni povezavi z razvojem zaviralcev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4). Po poskusu indukcije imunske tolerance pri bolnikih s hemofilijo B z zaviralci faktorja IX in alergijskimi reakcijami v anamnezi so poročali o nefrotskem sindromu.

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti faktorju IX. Če se taki zaviralci pojavijo, se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih je priporočljivo, da se posvetujete s specializiranim centrom za hemofilijo.

Po dajanju zdravil s faktorjem IX je prisotno morebitno tveganje za trombembolične epizode, z večjim tveganjem pri zdravilih z manjšo čistoto. Uporabo manj prečiščenih zdravil s faktorjem IX so povezovali s primeri miokardnega infarkta, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze in pljučne embolije. Uporabo faktorja IX z veliko čistoto le redko povezujejo s trombemboličnimi zapleti.

##### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti v spodnji preglednici so opazili pri skupno 153 bolnikih s hudo hemofilijo B v kliničnih študijah faze III in v podaljšku študije. Skupno število dni izpostavljenosti je bilo 17.080 z mediano 100 (razpon 1–351) dni izpostavljenosti na osebo.

Spodaj predstavljena preglednica 2 je v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA (klasifikacija organskih sistemov in raven prednostnega izraza).

Pogostnosti so bile ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali za zdravilo ALPROLIX v kliničnih preskušanjih

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	občasni
Bolezni živčevja	glavobol omotica disgevizija	pogosti občasni občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hipotenzija	občasni
Bolezni prebavil	oralna parestezija slab zadah	pogosti občasni
Bolezni sečil	obstruktivna uropatija hematurija ledvična kolika	pogosti občasni občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost bolečina na mestu infundiranja	občasni občasni

#### Postmarketinške izkušnje

V obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili razvoj zaviralca faktorja IX in preobčutljivost (vključno z anafilakso).

#### Pediatrična populacija

Pričakuje se, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih podobne kot pri odraslih. Za obseg in karakterizacijo starosti v zbirki podatkov o varnosti pri otrocih glejte poglavje 5.1

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Učinki odmerkov zdravila ALPROLIX, ki bi presegali priporočene odmerke, niso bili ugotovljeni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor IX, oznaka ATC: B02BD04

#### Mehanizem delovanja

Faktor IX je enoverižni glikoprotein z molekularno maso približno 68.000 Daltonov. Je od vitamina K odvisni koagulacijski faktor. Faktor IX aktivirata faktor XIa v intrinzični koagulacijski poti in kompleks faktorja VII/aktivnega faktorja v ekstrinzični poti. Aktivirani faktor IX v kombinaciji z aktiviranim faktorjem VIII aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija B je na kromosom X vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi znižanih ravni faktorja IX in povzroči krvavitev v sklepe, mišice ali notranje organe,



bodisi spontano ali kot posledica nezgode ali kirurške poškodbe. Z nadomestnim zdravljenjem se zveča plazemska raven faktorja IX in s tem omogoči začasna poprava pomanjkanja faktorja in nagnjenosti h krvavitvam.

Zdravilo ALPROLIX (eftrenonakog alfa) je dolgodelujoča, povsem rekombinantna fuzijska beljakovina, sestavljena iz humanega koagulacijskega faktorja IX, kovalentno vezanega na domeno Fc humanega imunoglobulina G1, in izdelana s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Regija Fc humanega imunoglobulina G1 se veže z neonatalnim receptorjem Fc. Ta receptor je izražen vse življenje kot del naravne poti, ki ščiti imunoglobuline pred lizosomsko razgradnjo z vključitvijo teh beljakovin nazaj v obtok, kar se odraža v njihovem dolgem razpolovnem času v plazmi.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Varnost, učinkovitost in farmakokinetiko zdravila ALPROLIX so ocenili v dveh multinacionalnih, odprtih, osrednjih študijah; v študiji faze 3, imenovani študija I, in pediatrični študiji faze 3, imenovani študija II (glejte Pediatrična populacija).

V študiji I so primerjali učinkovitost obeh profilaktičnih režimov zdravljenja (fiksni tedenski interval in individualizirani interval) z zdravljenjem po potrebi. V študijo je bilo skupaj vključenih 123 predhodno zdravljenih bolnikov moškega spola (starih 12 do 71 let) s hudo hemofilijo B ( $\leq 2$  % endogene aktivnosti FIX). Vsi bolniki so bili zdravljeni z zdravilom ALPROLIX, spremljali pa so jih do 77 tednov.

V kraku s fiksnim tedenskim intervalom so osebe prejemale zdravilo ALPROLIX za redno profilakso z začetnim odmerkom 50 i.e./kg. V kraku z individualiziranim intervalom so osebe prejemale zdravilo ALPROLIX za redno profilakso v fiksnem odmerku 100 i.e./kg v intervalih odmerjanja, ki so se začeli vsakih 10 dni. V študiji I so dodatno ocenili hemostatsko učinkovitost pri zdravljenju epizod krvavitve in določili hemostatsko učinkovitost v predoperativni obravnavi oseb pred večjimi kirurškimi posegi.

#### Profilaksa s fiksnimi tedenskimi in individualiziranimi intervali:

Pri osebah, vključenih v profilaktični krak s fiksnim tedenskim intervalom študije I, ki jih je bilo mogoče oceniti, je bila mediana tedenskega odmerka 45,17 i.e./kg (interkvartilni razpon 38,1-53,7). Pri osebah, vključenih v profilaktični krak z individualiziranim intervalom študije I, ki jih je bilo mogoče oceniti, je bila mediana intervala 12,53 dneva (interkvartilni razpon 10,4-13,4).

Mediana letnega deleža krvavitve (ABR – *annualised bleeding rate*) pri preizkušancih, pri katerih je bilo mogoče oceniti učinkovitost, je bila 2,95 (interkvartilni razpon 1,01–4,35) pri preizkušancih s profilaktičnim fiksnim tedenskim intervalom, 1,38 (interkvartilni razpon 0,00–3,43) pri preizkušancih s profilaktičnim individualiziranim intervalom in 17,69 (interkvartilni razpon 10,77–23,24) pri preizkušancih, zdravljenih po potrebi.

Epizode krvavitve se niso pojavile pri 42 % oseb na individualizirani profilaksi in pri 23,0 % oseb na tedenski profilaksi. Pri profilaktičnem individualiziranem intervalu je bil delež preizkušancev z  $\geq 1$  ciljnim sklepom ob izhodišču manjši kot pri tedenski profilaksi (27,6 % v primerjavi s 57,1 %).

Izpostaviti velja, da ABR ni primerljiv med različnimi koncentracijami faktorjev in med različnimi kliničnimi študijami.

Zdravljenje krvavitve: Od 636 dogodkov krvavitve, ki so jih opazili med študijo I, so jih 90,4 % obvladali z 1 injekcijo in celokupno 97,3 % z 2 injekcijama ali manj. Mediana povprečnega odmerka na injekcijo za zdravljenje epizode krvavitve je bila 46,07 (interkvartilni razpon 32,86-57,03) i.e./kg. Mediana celokupnega odmerka za zdravljenje epizode krvavitve je bila 51,47 i.e./kg (interkvartilni razpon 35,21-61,73) v skupini s tedensko profilakso, 49,62 i.e./kg (35,71–94,82) pri profilaktičnem individualiziranem intervalu in 46,58 i.e./kg (33,33–59,41) v skupini zdravljenja po potrebi.

## Pediatrična populacija

V študijo II je bilo skupaj vključenih 30 predhodno zdravljenih pediatričnih bolnikov moškega spola s hudo hemofilijo B ( $\leq 2$  % endogene aktivnosti FIX). Bolniki so bili stari manj kot 12 let (15 jih je bilo starih  $< 6$  let, 15 pa od 6 do  $< 12$  let). Vsi bolniki so se zdravili z zdravilom ALPROLIX, spremljali pa so jih do 52 tednov.

Vseh 30 bolnikov so zdravili z zdravilom ALPROLIX z režimom individualiziranega profilaktičnega odmerjanja z začetnim odmerkom 50-60 i.e./kg vsakih 7 dni, pri čemer so odmerek prilagodili na največ 100 i.e./kg, interval odmerjanja pa na vsaj enkrat na teden in največkrat dvakrat na teden.

### Profilaktični individualizirani režim:

Mediana povprečnega tedenskega odmerka zdravila ALPROLIX je bila 59,40 i.e./kg in (interkvartilni razpon 52,95 do 64,78 i.e./kg) za bolnike  $< 6$  let starosti in 57,78 i.e./kg (interkvartilni razpon 51,67 do 65,01 i.e./kg) za bolnike od 6 do  $< 12$  let starosti. Celokupno je bila mediana intervala odmerjanja 6,99 dneva (interkvartilni razpon 6,94 do 7,03), brez razlike v mediani intervala odmerjanja med starostnimi kohortami. Z izjemo enega bolnika z zadnjim predpisanim odmerkom 100 i.e./kg vsakih 5 dni so bili zadnji predpisani odmerki pri ostalih 29 bolnikih do 70 i.e./kg vsakih 7 dni. Pri 33 % pediatričnih bolnikov ni bilo epizod krvavitev.

Mediana letnega deleža krvavitev pri preizkušancih  $< 12$  let, pri katerih je bilo mogoče oceniti učinkovitost, je bila 1,97 (interkvartilni razpon 0,00–3,13).

Zdravljenje epizod krvavitve: od 60 dogodkov krvavitve, ki so jih opazili med študijo II, so jih 75 % obvladali z 1 injiciranjem, skupno 91,7 % epizod krvavitev pa so obvladali z 2 injiciranjema ali manj. Mediana povprečnega odmerka na injiciranje za zdravljenje epizode krvavitve je bila 63,51 (interkvartilni razpon 48,92-99,44) i.e./kg. Mediana celokupnega odmerka za zdravljenje epizode krvavitve je bila 68,22 i.e./kg (interkvartilni razpon 50,89-126,19).

### Perioperativno obvladovanje (kirurška profilaksa):

Pri 19 osebah (17 odraslih, 1 mladostnik in 1 pediatrični bolnik  $< 12$  let starosti) v študiji I in v podaljšku študije so opravili in ocenili skupaj 29 večjih kirurških posegov. Od 29 večjih kirurških posegov je bil pri 24 posegih (82,8 %) potreben en sam odmerek pred operacijo za ohranitev hemostaze med kirurškim posegom. Mediana povprečnega odmerka na injekcijo za ohranitev hemostaze med kirurškim posegom je bila 94,7 i.e./kg (razpon: 49 do 152 i.e./kg). Razpon skupnega odmerka na dan kirurškega posega je bil od 51 do 318 i.e./kg, razpon skupnega odmerka v 14-dnevnem perioperativnem obdobju pa od 60 do 1947 i.e./kg.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ALPROLIX so bile izvedene pri predhodno zdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo B. Podatki, predstavljeni v tem poglavju, so bili pridobljeni s pomočjo enostopenjskih strjevalnih preskusov z reagentom aPTC na podlagi silicijevega dioksida, umerjenim glede na standarde faktorja IX v plazmi.

Farmakokinetične lastnosti so ocenili pri 22 osebah ( $\geq 19$  let), ki so dobivale zdravilo ALPROLIX (rFIXFc). Po vsaj 120-urnem (5-dnevem) obdobju izpiranja so osebe prejele enkratni odmerek 50 i.e./kg zdravila ALPROLIX. Farmakokinetični vzorci so bili odvzeti pred odmerjanjem, nato pa zaporedno v 11 časovnih točkah do 240 ur (10 dni) po odmerjanju. Farmakokinetični parametri neprostorske analize po odmerku 50 i.e./kg zdravila ALPROLIX so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Farmakokinetični parametri zdravila ALPROLIX (50 i.e./kg odmerek)

Farmakokinetični parametri <sup>1</sup>	Zdravilo ALPROLIX (95-odstotni IZ)
	N = 22
Postopno okrevanje (i.e./dl na i.e./kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/odmerek (i.e.*h/dl na i.e./kg)	31,58 (28,46-35,05)
C <sub>max</sub> (i.e./dl)	46,10 (38,56–55,11)
Očistek (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 % (dnevi) <sup>2</sup>	11,22 (10,20-12,35)

<sup>1</sup> Farmakokinetični parametri so predstavljeni kot geometrična sredina (95-odstotni IZ)

<sup>2</sup> Ti farmakokinetični parametri so bili pridobljeni s prostorsko analizo.

**Okrajšave:** IZ =interval zaupanja; C<sub>max</sub> = največja aktivnost; AUC = površina pod krivuljo aktivnosti FIX v odvisnosti od časa (*area under time curve*); t<sub>1/2</sub> = končni razpolovni čas, t<sub>1/2α</sub> = porazdelitveni razpolovni čas; t<sub>1/2β</sub> = razpolovni čas izločanja; V<sub>ss</sub> = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (*volume of distribution at steady-state*); MRT = povprečni čas zadrževanja (*mean residence time*).

Na razpolovni čas izločanja zdravila ALPROLIX (82 ur) vpliva regija Fc, za katero se je v živalskih modelih pokazalo, da pri njej posreduje pot kroženja neonatalnega receptorja Fc.

Farmakokinetični populacijski model je bil razvit na podlagi podatkov aktivnosti FIX za 161 preizkušancev vseh starosti (2-76 let) s telesno maso od 12,5 kg do 186,7 kg v treh kliničnih študijah (12 preizkušancev v študiji faze 1/2a, 123 preizkušancev v študiji I in 26 preizkušancev v študiji II). Ocena očistka zdravila ALPROLIX za tipičnega 70-kg odraslega je 2,30 dl/h, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja zdravila ALPROLIX pa 194,8 dl. Časovni profil opažene povprečne (SD) aktivnosti po enem odmerku zdravila ALPROLIX pri bolnikih s hudo hemofilijo B je prikazan spodaj (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Opažena povprečna (SD) aktivnost FIX [i.e./dl] po enem odmerku zdravila ALPROLIX1 pri bolnikih starosti  $\geq 12$  let

Odmerek (i.e./kg)	10 minut	1 ura	3 ure	6 ur	24 ur	48 ur	96 ur	144 ur	168 ur	192 ur	240 ur	288 ur
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)	n/v
100	112 (24)	n/v	77,1 (12,8)	n/v	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	n/v	4,81 (1,67)	n/v	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

<sup>1</sup> Glejte poglavje 4.2; n/v: ni na voljo.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre zdravila ALPROLIX so za mladostnike določili v študiji I (farmakokinetični vzorci so bili odvzeti pred odmerjanjem, nato pa ocenjeni v več časovnih točkah do 336 ur (14 dni) po odmerjanju), za otroke pa so jih določili v študiji II (farmakokinetični vzorci so bili odvzeti pred odmerjanjem, nato pa ocenjeni v 7 časovnih točkah do 168 ur (7 dni) po odmerjanju). V preglednici 5 so predstavljeni farmakokinetični parametri, izračunani iz pediatričnih podatkov za 35 oseb, starih manj kot 18 let.

Preglednica 5: Primerjava FK parametrov zdravila ALPROLIX (rFIXFc) po kategoriji starosti

FK parametri <sup>1</sup>	Študija II		Študija I
	< 6 let (2, 4)	6 do < 12 let (6, 10)	12 do < 18 let (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
Postopno okrevanje (i.e./dl na i.e./kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/odmerek (i.e.*h/dl na i.e./kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
$t_{1/2}$ (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (h)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
Očistek (ml/h/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
$V_{ss}$ (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

<sup>1</sup> FK-parametri, izpeljani iz neprostorske analize, so predstavljeni kot geometrična sredina (95-odstotni IZ) **Okrajšave:** IZ = interval zaupanja; AUC = površina pod krivuljo aktivnosti FIX v odvisnosti od časa (*area under time curve*);  $t_{1/2}$  = končni razpolovni čas; MRT = povprečni čas zadrževanja (*mean residence time*);  $V_{ss}$  = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (*volume of distribution at steady-state*)

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi testa trombogenosti pri kuncih (Wesslerjev model staze) in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah (to vključuje oceno lokalne toksičnosti, moških reprodukcijskih organov in elektrokardiografskih parametrov) ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij za preučitev genotoksičnosti, kancerogenosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in embrio-fetalnega razvoja niso izvedli. V študiji prehajanja skozi posteljico se je pokazalo, da pri miših zdravilo ALPROLIX v majhnih količinah prehaja skozi posteljico.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek

saharoza  
L-histidin  
manitol  
polisorbat 20  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

#### Vehikel

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Uporabljati je dovoljeno le priloženi komplet za infundiranje, saj je neuspešnost zdravljenja lahko posledica adsorpcije koagulacijskega faktorja IX na notranjo površino nekaterih oprem za injiciranje.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

4 leta

Zdravilo lahko v roku uporabnosti za eno samo obdobje, ki ne sme biti daljše od 6 mesecev, shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C). Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika, je treba zabeležiti na škatli. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila ne smete shraniti nazaj v hladilnik. Zdravila se ne sme uporabljati po izteku roka uporabnosti, ki je natisnjen na viali, ali po šestih mesecih po odstranitvi škatle iz hladilnika; kar nastopi prej.

#### Po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 6 ur za zdravilo, shranjeno pri sobni temperaturi (do 30 °C). Če zdravila ne uporabite v 6 urah, ga morate zavreči. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik. Zagotovite zaščito zdravila pred neposredno sončno svetlobo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo ali dajanje**

Eno pakiranje vsebuje:

- prašek v viali iz stekla tipa 1 s klorobutilnim gumijastim zamaškom
- 5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi iz stekla tipa 1 z zamaškom z batom iz brombutilne gume
- nosilec za bat brizge
- sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo
- sterilni infuzijski komplet
- alkoholni zloženec(ci)
- obliž(i)
- gazo(e)

Velikost pakiranja je 1.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Prašek za injiciranje v vsaki viali je treba rekonstituirati s priloženim vehiklom (raztopina natrijevega klorida) iz napolnjene injekcijske brizge s pomočjo sterilnega nastavka vialo za rekonstitucijo.

Vialo je treba nežno obračati, dokler se ne raztopi ves prašek.

Za dodatne informacije o rekonstituciji in dajanju glejte navodilo za uporabo.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna. Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo pregledati s prostim očesom glede delcev in obarvanja. Motnih raztopin ali raztopin z usedlinami se ne sme uporabljati.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. maj 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE  
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine

Biogen Inc  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
North Carolina  
27709-4627  
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

ALPROLIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ALPROLIX 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
eftrenonacogum alfa  
rekombinantni koagulacijski faktor IX, fuzijska beljakovina Fc

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 250 i.e. eftrenonakoga alfa (pribl. 50 i.e./ml po rekonstituciji),

Prašek: 500 i.e. eftrenonakoga alfa (pribl. 100 i.e./ml po rekonstituciji)

Prašek: 1000 i.e. eftrenonakoga alfa (pribl. 200 i.e./ml po rekonstituciji)

Prašek: 2000 i.e. eftrenonakoga alfa (pribl. 400 i.e./ml po rekonstituciji)

Prašek: 3000 i.e. eftrenonakoga alfa (pribl. 600 i.e./ml po rekonstituciji)

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

saharoza, L-histidin, manitol polisorbitat 20, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina

Vehikel:

natrijev klorid

voda za injekcije

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 nosilec za bat brizge, 1 nastavek za vialo, 1 infuzijski komplet, 2 alkoholna zložena, 2 obliža, 1 gaza

## **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intravenska uporaba po rekonstituciji  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Videoposnetek z navodili glede priprave in dajanja zdravila ALPROLIX je na voljo, če poskenirate kodo QR s pametnim telefonom ali prek spletne strani.

Vključena bo koda QR + <http://www.alprolix-instructions.com/>

## **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

## **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

## **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite v 6 urah po rekonstituciji.

## **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Lahko hranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 6 mesecev. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila ne vračajte v hladilnik.

Datum odvzema iz hladilnika:

## **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

## **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC: {številka}  
SN: {številka}  
NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH  
NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ALPROLIX 250 i.e. prašek za injekcijo

ALPROLIX 500 i.e. prašek za injekcijo

ALPROLIX 1000 i.e. prašek za injekcijo

ALPROLIX 2000 i.e. prašek za injekcijo

ALPROLIX 3000 i.e. prašek za injekcijo

eftrenonacogum alfa  
rekombinantni koagulacijski faktor IX  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

250 i.e.

500 i.e.

1000 i.e.

2000 i.e.

3000 i.e.

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH  
NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

vehikel za zdravilo ALPROLIX  
natrijev klorid  
voda za injekcije

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**ALPROLIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**  
**ALPROLIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**  
**ALPROLIX 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**  
**ALPROLIX 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**  
**ALPROLIX 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**

eftrenonakog alfa (eftrenonacogum alfa), rekombinantni koagulacijski faktor XI, fuzijska beljakovina Fc

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo ALPROLIX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ALPROLIX
3. Kako uporabljati zdravilo ALPROLIX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ALPROLIX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo in dajanje

#### **1. Kaj je zdravilo ALPROLIX in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ALPROLIX vsebuje učinkovino eftrenonakog alfa, rekombinantni koagulacijski faktor IX, fuzijsko beljakovino Fc. Faktor IX je beljakovina, ki v telesu naravno nastaja in je potrebna za strjevanje krvi in ustavitev krvavitve.

Zdravilo ALPROLIX se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo B (dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja IX).

Zdravilo ALPROLIX je izdelano s pomočjo rekombinantne tehnologije brez dodajanja kakršnih koli sestavin humanega ali živalskega izvora pri postopku izdelave.

#### **Delovanje zdravila ALPROLIX**

Bolnikom s hemofilijo B faktor IX manjka ali ne deluje pravilno. Zdravilo ALPROLIX se uporablja za nadomeščanje manjkajočega ali pomanjkljivo delujočega faktorja IX. Zdravilo ALPROLIX zvišuje ravni

faktorja IX v krvi in začasno popravi nagnjenost h krvavitvam. Fuzijska beljakovina Fc v zdravilu ALPROLIX podaljša čas delovanja tega zdravila.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ALPROLIX**

### **Ne uporabljajte zdravila ALPROLIX:**

- če ste alergični na efitrenonakog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila ALPROLIX se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Obstaja majhna možnost, da boste doživeli anafilaktično reakcijo (huda, nenadna alergijska reakcija) na zdravilo ALPROLIX. Znaki alergijskih reakcij lahko vključujejo generalizirano srbenje, koprivnico, stiskanje v prsnem košu, težave z dihanjem in nizek krvni tlak. Če se pojavi kateri koli od teh simptomov, takoj prenehajte z injiciranjem in se posvetujte z zdravnikom.
- Če menite, da vaša krvavitev z odmerkom, ki ga prejimate, ni pod nadzorom, se posvetujte z zdravnikom, saj je razlogov za to lahko več. Nastajanje protiteles (znanih tudi kot zaviralci) proti faktorju IX je na primer znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem hemofilije B. Protitelesa preprečujejo pravilno delovanje zdravljenja. To mora preveriti zdravnik. Skupnega odmerka zdravila ALPROLIX ne povečujte, da bi nadzorovali svojo krvavitev, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Pri bolnikih z zaviralcem faktorja IX je lahko tveganje za anafilaksijo med prihodnjim zdravljenjem s faktorjem IX povečano. Če imate alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj, morate opraviti preiskavo za ugotavljanje prisotnosti zaviralca.

Zdravila s faktorjem IX lahko povečajo tveganje za neželene krvne strdke v telesu, zlasti če imate dejavnike tveganja za razvoj krvnih strdkov. Simptomi morebitnih neželenih krvnih strdkov lahko vključujejo: bolečino in/ali občutljivost vzdolž vene, nepričakovano otekanje roke ali noge, nenadno kratko sapo ali težave z dihanjem.

### Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če potrebujete centralni venski kateter (CVK), morate upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, vključno z lokalnimi okužbami, prisotnostjo bakterij v krvi in krvnih strdkov na mestu katetrizacije.

### Dokumentacija

Močno se priporoča, da se vsakič pri dajanju zdravila ALPROLIX zabeleži ime zdravila in številka serije.

### **Druga zdravila in zdravilo ALPROLIX**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo ALPROLIX nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo ALPROLIX vsebuje natrij**

Pripravljeno zdravilo vsebuje 6,4 mg natrija na vialo. Posvetujte se z zdravnikom, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **3. Kako uporabljati zdravilo ALPROLIX**

Zdravljenje z zdravilom ALPROLIX bo uvedel zdravnik, ki ima izkušnje pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika (glejte poglavje 7). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo ALPROLIX se daje v veno s pomočjo injekcije. Po ustreznem usposabljanju si lahko zdravilo ALPROLIX injicirate sami ali vam ga injicira druga oseba. Zdravnik bo določil odmerek zdravila ALPROLIX, ki ga boste prejeli (v mednarodnih enotah ali "i.e."). Odmerek bo odvisen od vaših individualnih potreb glede zdravljenja za nadomeščanje faktorja IX in od tega, ali se zdravilo uporablja za preprečevanje ali za zdravljenje krvavitve. Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da z odmerkom, ki ga prejimate, vaša krvavitev ni ustrezno nadzorovana.

Kako pogosto boste potrebovali injekcijo bo odvisno od tega, kako dobro zdravilo ALPROLIX deluje pri vas. Zdravnik bo z ustreznimi laboratorijskimi preiskavami zagotovil, da bodo ravni faktorja IX v vaši krvi ustrezne.

#### **Zdravljenje krvavitve**

Odmerek zdravila ALPROLIX se izračuna na podlagi vaše telesne mase in ravni faktorja IX, ki jo je treba doseči. Ciljne ravni faktorja IX so odvisne od resnosti in mesta krvavitve.

#### **Preprečevanje krvavitve**

Če zdravilo ALPROLIX uporabljate za preprečevanje krvavitev, bo zdravnik izračunal odmerek za vas.

Običajni odmerek zdravila ALPROLIX je 50 i.e. na kg telesne mase, ki se daje enkrat na teden, ali 100 i.e. na kg telesne mase vsakih 10 dni. Interval ali odmerek lahko zdravnik prilagaja. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

#### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Zdravilo ALPROLIX se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih vseh starosti. Pri otrocih, starih do 12 let, bodo morda potrebni večji odmerki ali pogostejše injiciranje, običajni odmerek pa je od 50 do 60 i.e. na kg telesne mase, ki se daje enkrat vsakih 7 dni.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila ALPROLIX, kot bi smeli**

O tem čim prej obvestite zdravnika. Pri uporabi zdravila ALPROLIX natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo ALPROLIX**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Svoj odmerek vzemite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z običajnim urnikom odmerjanja. Če niste prepričani, kako ravnati, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo ALPROLIX**

Zdravila ALPROLIX ne prenehajte uporabljati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Če boste prenehali uporabljati zdravilo ALPROLIX, morda več ne boste zaščiteni pred krvavitvami ali pa se trenutna krvavitev ne bo ustavila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo hude, nenadne alergijske reakcije (anafilaktična reakcija), morate z injiciranjem takoj prenehati. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pojavijo kateri od naslednjih simptomov alergijskih reakcij: oteklost obraza, izpuščaji, generalizirano srbenje, koprivnica, stiskanje v prsnem košu, težave z dihanjem, pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja, mrzlica, vročinski oblivi, glavobol, splošno slabo počutje, siljenje na bruhanje, nemir, hiter srčni utrip in nizek krvni tlak.

Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

**Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):** glavobol, otrplost ali mravljinčenje ust, bočna bolečina s krvjo v urinu (obstruktivna uropatija).

**Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):** omotica, sprememba okusa, slab zadah, občutek utrujenosti, bolečina na mestu injiciranja, hitro utripanje srca, kri v urinu (hematurija), bočna bolečina (ledvična kolika), nizek krvni tlak in zmanjšan apetit.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ALPROLIX**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ALPROLIX lahko shranite tudi pri sobni temperaturi (do 30 °C), in sicer za enkratno obdobje največ 6 mesecev. Na škatlo zabeležite datum, ko ste zdravilo ALPROLIX vzeli iz hladilnika in postavili na sobno temperaturo. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila ne smete shraniti nazaj v hladilnik.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti zdravila, ki je naveden na nalepki škatle in viale poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Zdravila ne uporabite, če je bilo pri sobni temperaturi shranjeno dlje kot 6 mesecev.

Pripravljeno zdravilo ALPROLIX takoj uporabite. Če pripravljene raztopine zdravila ALPROLIX ne morete uporabiti takoj, jo morate uporabiti v 6 urah, če jo shranjujete na sobni temperaturi. Ko raztopino pripravite, je ne shranjujte v hladilniku. Raztopino zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

Pripravljena raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna (bisernata) in brezbarvna. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali so v njej vidni delci.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Vso neuporabljeno raztopino ustrezno zavržite. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ALPROLIX**

#### Prašek:

- Učinkovina je eftrenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX, fuzijska beljakovina Fc). Ena viala zdravila ALPROLIX vsebuje nominalno 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. eftrenonakoga alfa.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, L-histidin, manitol, polisorbit 20, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina. Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, glejte poglavje 2.

#### Vehikel:

5 ml natrijevega klorida in vode za injekcije

### **Izgled zdravila ALPROLIX in vsebina pakiranja**

Zdravilo ALPROLIX je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje. Prašek je bel do belkast prašek ali pogača. Vehikel za pripravo raztopine za injiciranje je bistra, brezbarvna raztopina. Po pripravi je raztopina, ki se injicira, bistra do blago opalescentna in brezbarvna.

Eno pakiranje zdravila ALPROLIX vsebuje 1 vialo s praškom, 5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 nosilec za bat brizge, 1 nastavek za vialo, 1 infuzijski komplet, 2 alkoholna zloženca, 2 obliža, 1 gazo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

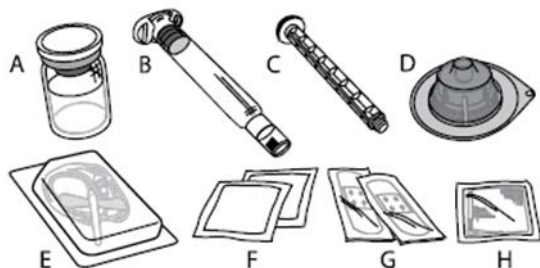
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Obrnite list na poglavje 7. Navodila za pripravo in dajanje

## 7. Navodila za pripravo in dajanje

Spodnji postopek opisuje pripravo in injiciranje zdravila ALPROLIX.

Zdravilo ALPROLIX se daje v obliki intravenske (i.v.) injekcije potem, ko se prašek za injiciranje raztopi z vehiklom v napolnjeni injekcijski brizgi. Pakiranje zdravila ALPROLIX vsebuje:



- A) 1 vialo s praškom
- B) 5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi
- C) 1 nosilec za bat brizge
- D) 1 nastavek za vialo
- E) 1 infuzijski komplet
- F) 2 alkoholna zloženca
- G) 2 obliža
- H) 1 gazo

Zdravila ALPROLIX ne smete mešati z drugimi raztopinami za injiciranje ali infundiranje.

Preden odprete pakiranje, si umijte roke.

### Priprava:

1. Preverite ime in jakost na pakiranju in zagotovite, da vsebuje pravilno zdravilo. Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli zdravila ALPROLIX. Zdravila, ki mu je potekel rok uporabnosti, ne uporabite.
2. Če je bilo zdravilo ALPROLIX shranjeno v hladilniku, počakajte, da se viala z zdravilom ALPROLIX (A) in injekcijska brizga z vehiklom (B) pred uporabo ogrejeta na sobno temperaturo. Ne uporabljajte zunanjih virov toplote.
3. Vialo položite na čisto ravno površino. Z viale z zdravilom ALPROLIX snemite plastično zaporko.

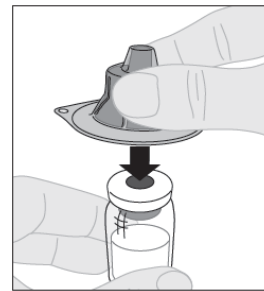


4. Obrišite zgornji del viala z enim alkoholnim zložencem (F) iz pakiranja in pustite, da se osuši na zraku. Zgornjega dela viala se ne dotikajte in ne dovolite, da se dotakne česa drugega, potem ko jo obrišete.

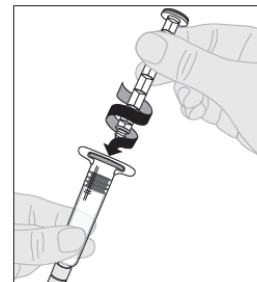


5. Odluščite zaščitni papirnati ovoj z brezbarvnega plastičnega nastavka za vialo (D). Nastavka ne odstranite iz zaščitnega ovoja. Ne dotikajte se notranjosti pakiranja nastavka za vialo.

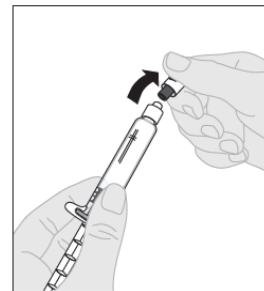
6. Nastavek za vialo držite v zaščitnem ovoju in ga položite pravokotno na vrh viala. Čvrsto pritiskajte navzdol, dokler se nastavek ne zaskoči na vrhu viala, konica nastavka pa prebije zamašek viala.



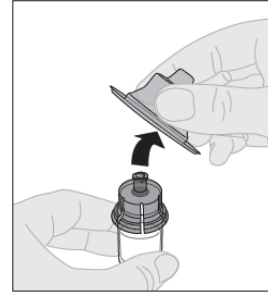
7. Nosilec za bat brizge (C) natakните na injekcijsko brizgo z vehiklom tako, da vstavite konico nosilca v odprtino bata injekcijske brizge. Nosilec čvrsto obračajte v smeri urnega kazalca, da se varno usede v bat injekcijske brizge.



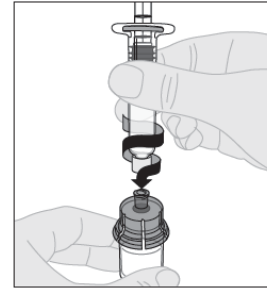
8. Odlomite bel plastični varnostni pokrovček s konice injekcijske brizge z vehiklom tako, da ga pregibate na perforaciji pokrovčka, dokler se ne prelomi. Pokrovček odložite z zgornjim delom na ravno površino. Pazite, da se ne dotaknete notranjosti pokrovčka ali konice brizge.



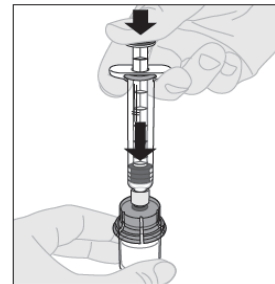
9. Dvignite zaščitni ovoj z nastavka in ga zavržite.



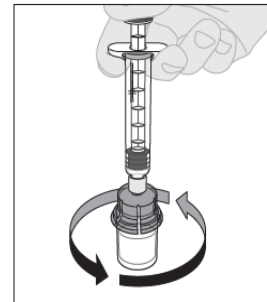
10. Injekcijsko brizgo z vehiklom povežite z nastavkom na viali tako, da konico injekcijske brizge vtaknete v odprtino nastavka. Injekcijsko brizgo čvrsto potiskajte in obračajte v smeri urnega kazalca, dokler ni dobro pritrjena.



11. Nosilec za bat brizge počasi potiskajte, da injicirate celotno količino vehikla v vialo z zdravilom ALPROLIX.

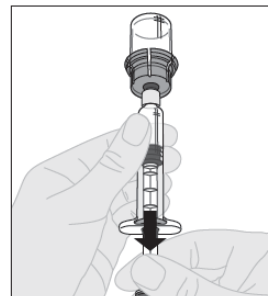


12. Z injekcijsko brizgo, pritrjeno na nastavek, in nosilcem za bat brizge, stisnjenim navzdol, vialo nežno obračajte, da se prašek raztopi. Ne stresajte.

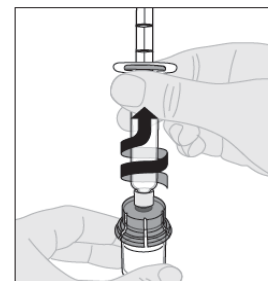


13. Pred uporabo morate končno raztopino pregledati s prostim očesom. Videz raztopine mora biti bister do rahlo opalescenten in brezbarven. Raztopine ne uporabljajte, če je motna ali vsebuje vidne delce.

14. Z do konca pritisnjenim nosilcem za bat brizge injekcijske brizge vialo obrnite. Počasi vlecite za nosilec za bat brizge, da izvlečete vso raztopino skozi nastavek na viali v injekcijsko brizgo.



15. Injekcijsko brizgo z nežnim vlečenjem in obračanjem viale v nasprotno smer urnega kazalca ločite od nastavka na viali.



Opomba: Če boste uporabili več kot eno vialo zdravila ALPROLIX na injekcijo, morate vsako vialo pripraviti posebej v skladu s predhodnimi navodili (koraki 1 do 13) in injekcijsko brizgo z vehiklom odstraniti, nastavek pa pustite nameščen na viali. Vsebino vsake posamične viale lahko izvlečete z eno samo veliko injekcijsko brizgo z nastavkom luer.

16. Vialo in nastavek zavržite.

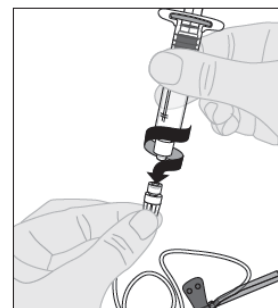
Opomba: Če raztopine ne boste uporabili takoj, morate pokrovček injekcijske brizge skrbno namestiti nazaj na konico injekcijske brizge. Ne dotikajte se konice brizge ali notranjosti pokrovčka.

Po pripravi lahko zdravilo ALPROLIX do 6 ur pred dajanjem shranjujete pri sobni temperaturi. Po poteku tega časa morate pripravljeno zdravilo ALPROLIX zavreči. Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

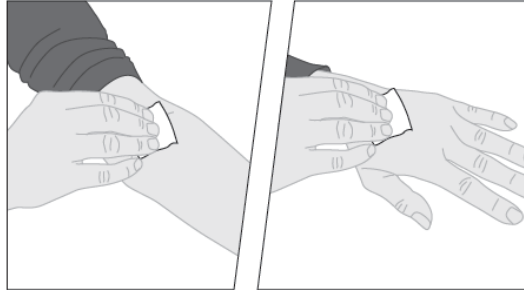
### Dajanje (intravensko injiciranje):

Zdravilo ALPROLIX se daje z uporabo infuzijskega kompleta (E), priloženega v pakiranju.

1. Odprite pakiranje z infuzijskim kompletom in odstranite pokrovček na koncu cevke. Z obračanjem v smeri urnega kazalca pritrdite injekcijsko brizgo s pripravljeno raztopino zdravila ALPROLIX na konec cevke infuzijskega kompleta.



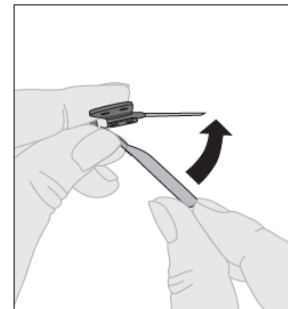
2. Po potrebi namestite zažemko in pripravite mesto injiciranja tako, da kožo dobro obrišete z drugim alkoholnim zložencem iz pakiranja.



3. Ves zrak iz cevke infuzijskega kompleta odstranite s počasnim pritiskanjem na nosilec za bat brizge, da tekočina doseže iglo infuzijskega kompleta. Raztopine ne potiskajte skozi iglo. Z igle odstranite brezbarven zaščitni plastični pokrovček.

4. Iglo infuzijskega kompleta vstavite v veno po navodilih zdravnika ali medicinske sestre in odstranite zažemko. Če želite, lahko uporabite tudi obliž (G) v pakiranju, s katerim plastična krilca igle pritrдите na mestu injiciranja. Pripravljeno zdravilo injicirajte intravensko nekaj minut. Vaš zdravnik lahko spremeni priporočeno hitrost injiciranja tako, da vam bo bolj udobno.

5. Po koncu injiciranja in odstranitvi igle prepognite ščitnik igle in ga poveznite prek igle.



6. Uporabljeno iglo, vso morebitno neuporabljeno raztopino, injekcijsko brizgo in prazno vialo varno zavržite v ustrezni vsebnik za medicinske odpadke, saj lahko ti materiali poškodujejo druge osebe, če jih ne odstranite pravilno. Opreme ne uporabljajte ponovno.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA  
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za eftrenonakog alfa je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Po oceni razpoložljivih dokazov je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom potrdil signal o preobčutljivosti in je posledično posodobil poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Preobčutljivost je dobro znan neželeni učinek zdravljenja s koagulacijskim faktorjem, pri čemer je najhušja pojavna oblika preobčutljivostne reakcije anafilaksa.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za eftrenonakog alfa odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebujejo eftrenonakog alfa nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.