

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 50 IU eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 100 IU eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 200 IU eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 400 IU eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 600 IU eftrenonacog alfa.

Styrkan (internationella enheter) fastställs genom att jämföra den europeiska farmakopéns enstegs koagulationstest med en intern standard som är kopplad till WHO-standarderna för faktor IX. Den specifika aktiviteten för ALPROLIX är 55-84 IU/mg protein.

Eftrenonacog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein [rFIXFc]) har 867 aminosyror. Det är en faktorprodukt med hög renhetsgrad framställd med rekombinant DNA-teknik i en human embryonal njurcellslinje (HEK) utan tillsats av något exogent protein från människa eller djur i cellodlingen, reningen eller den slutliga formuleringen.

### Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka.

Vätska: Lösningen är klar och färglös.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX).

ALPROLIX kan användas till alla åldersgrupper.

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling ska ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandlingen av hemofili.

##### Tidigare obehandlade patienter

Säkerhet och effekt för ALPROLIX för tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

##### Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor IX-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall. Enskilda patienter kan variera i svaret på faktor IX och uppvisa olika halveringstider och utbyte. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (av faktor IX-aktivitet i plasma) är nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

Vid användning av *in vitro* tromboplastintid (aPTT) baserad på enstegs koagulationstest för bestämning av faktor IX-aktivitet i patienters blodprover, kan resultaten för faktor IX-aktiviteten i plasma påverkas signifikant både av typen av aPTT-reagens och den referensstandard som används i testet. Detta är av särskild vikt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Mätningar med enstegs koagulationstest med användning av ett kaolinbaserat aPTT-reagens ger troligen en underskattning av aktivitetsnivån.

##### Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingens längd beror på svårighetsgraden av faktor IX-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter rekombinant faktor IX Fc som administreras anges i internationella enheter (IU), som är relaterade till gällande WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet (IU) rekombinant faktor IX Fc-aktivitet motsvarar den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

#### Behandling vid behov

Beräkningen av lämplig dos av rekombinant faktor IX Fc baseras på det empiriska konstaterandet att 1 internationell enhet (IU) faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med cirka 1 % av normal aktivitet (IU/dl). Lämplig dos bestäms enligt följande formel:

Enheter som krävs = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor IX (%) (IU/dl) x {det reciproka värdet av observerat utbyte (IU/kg per IU/dl)}

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall. Om en upprepad dos krävs för att kontrollera blödningen, ska hänsyn tas till ALPROLIX förlängda halveringstid (se avsnitt 5.2). Tiden till maximal aktivitet förväntas inte vara fördröjd.

Vid följande blödningar och ingrepp bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av den normala eller IU/dl) inom tidsperioden ifråga. Tabell 1 kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Tabell 1: Vägledning för dosering av ALPROLIX vid behandling av blödningsepisoder och kirurgi

<b>Blödningens svårighetsgrad/typ av kirurgiskt ingrepp</b>	<b>Erforderlig faktor IX-nivå (%) (IU/dl)</b>	<b>Doseringsintervall (timmar)/behandlingsperiodens längd (dagar)</b>
<u>Blödning</u>		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20-40	Upprepa injektionen var 48:e timme tills blödningsepisoden, som indikerad av smärta, har upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30-60	Upprepa injektionen var 24:e till var 48:e timme tills smärta och akut funktionsinskränkning har upphört.
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
<u>Kirurgiska ingrepp</u>		
Mindre inklusive utdragning av tänder	30-60	Upprepa injektionen efter 24 timmar, efter behov tills läkning har uppnåtts <sup>1</sup> .
<u>Större kirurgiska ingrepp</u>	80-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme efter behov timme tills adekvat sårsläkning har uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor IX-aktiviteten mellan 30 % och 60 % (IU/dl).

<sup>1</sup> Hos vissa patienter och under vissa omständigheter kan doseringsintervallet förlängas upp till 48 timmar (se avsnitt 5.2 för farmakokinetiska data).

#### Profylax

För långtidsprofylax mot blödning är den rekommenderade startregimen antingen:

- 50 IU/kg en gång i veckan, justera dosen baserat på det individuella svaret, eller
- 100 IU/kg en gång var 10:e dag, justera intervallet baserat på det individuella svaret. Vissa av patienterna som är välkontrollerade på dosregimen en gång var 10:e dag kan behandlas med ett intervall på 14 dagar eller längre.

Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IU/kg.

#### Äldre population

Erfarenheten hos patienter  $\geq 65$  år är begränsad.

#### Pediatrik population

För barn under 12 års ålder kan högre doser eller kortare doseringsintervall bli nödvändiga och den rekommenderade startdosen är 50-60 IU/kg var 7:e dag. För ungdomar från 12 års ålder är doseringsrekommendationerna desamma som för vuxna. Se avsnitt 5.1 och 5.2.

Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IU/kg.

#### Administreringssätt

Intravenös användning.

Vid självadministrering eller administrering av en vårdare krävs lämplig undervisning.

ALPROLIX ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten ska bestämmas på basis av patientens välmående och ska inte överstiga 10 ml/min.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen (rekombinant human koagulationsfaktor IX och/eller Fc-domän) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner har rapporterats med ALPROLIX. Patienterna ska rådas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare vid symtom på överkänslighetsreaktioner. Patienterna ska informeras om tidiga tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner, t.ex. nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryckkänsla över bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av anafylaktisk chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

#### Inhibitorer

Efter upprepad behandling med human koagulationsfaktor IX-produkter ska patienter övervakas för utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som ska mätas i Bethesda-enheter (BU) med användning av lämpligt biologiskt test.

I litteraturen förekommer rapporter som visar en korrelation mellan förekomsten av en faktor IX-inhibitor och allergiska reaktioner. Patienter som drabbas av allergiska reaktioner ska därför utvärderas för förekomst av en inhibitor. Det bör noteras att patienter med faktor IX-inhibitorer kan löpa ökad risk för anafylaxi vid efterföljande exponering för faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX-produkter ska de första administreringarna av faktor IX, beroende på behandlande läkares bedömning, utföras under medicinsk observation med tillgång till lämplig medicinsk vård för allergiska reaktioner.

#### Tromboembolism

På grund av den potentiella risken för trombotiska komplikationer med faktor IX-produkter ska klinisk övervakning för tidiga tecken på trombotisk koagulopati och konsumtionskoagulopati initieras med lämpligt biologiskt test vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, postoperativa patienter, nyfödda spädbarn eller patienter med risk för trombotiska fenomen eller disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). Nyttan av behandling med ALPROLIX ska i dessa situationer vägas mot risken för sådana komplikationer.

#### Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med FIX öka den kardiovaskulära risken.

#### Kateterrelaterade komplikationer

Om en anordning för central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på stället för katetern beaktas.

#### Registrering av tillverkningsnummer

För att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer rekommenderas starkt att läkemedlets namn och tillverkningsnummer registreras varje gång ALPROLIX ges till en patient.

#### Pediatrisk population

De varningar och försiktighetståtgärder som anges gäller både vuxna och barn.

#### Beaktanden relaterade till hjälpämnet

Detta läkemedel innehåller 0,3 mmol (eller 6,4 mg) natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan ALPROLIX och andra läkemedel har rapporterats. Inga interaktionsstudier har utförts.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med ALPROLIX. En studie av placentapassage på mus har utförts (se avsnitt 5.3). Då förekomsten av hemofili B är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor IX under graviditet och amning. Faktor IX bör administreras till gravida och ammande kvinnor endast om det är klart indicerat.

#### Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur med ALPROLIX.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

ALPROLIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och stickningar vid infusionsstället, frossa, värmevallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet och takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har i sällsynta fall observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi och de har uppkommit tidsmässigt nära utveckling av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt 4.4). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök med immuntoleransinduktion hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och allergisk reaktion i anamnesen.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Vid utveckling av sådana inhibitorer manifesteras tillståndet som otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall bör en mottagning specialiserad på hemofili kontaktas.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter och risken är högre för preparat med låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har förknippats med fall av hjärtinfarkt, disseminerad intravaskulär koagulation, ventrombos och lungembolism. Användning av faktor IX-produkter med hög renhetsgrad är sällan förknippade med tromboemboliska komplikationer.

### Biverkningar i tabellform

Frekvenserna i tabellen nedan observerades hos totalt 153 patienter med svår hemofili B i kliniska fas III-studier och en förlängningsstudie. Det totala antalet exponeringsdagar var 17 080 med i median 100 (intervall 1-351) exponeringsdagar per försöksperson.

Tabell 2 nedan redovisas i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvens efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade för ALPROLIX i kliniska studier

MedDRA:s klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Dysgeusi	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypotoni	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Oral parestesi Illaluktande andedräkt	Vanliga Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Obstruktiv uropati Hematuri Njurkolik	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Smärta vid infusionsstället	Mindre vanliga Mindre vanliga

#### Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Utveckling av faktor IX-inhibitorer och överkänslighet (inklusive anafylaxi) har observerats efter marknadsintroduktion.

#### Pediatrik population

Biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Se avsnitt 5.1 för omfattning och ålderskaraktistika för säkerhetsdatabasen för barn.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Effekterna av högre doser av ALPROLIX än de rekommenderade har inte beskrivits.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor IX, ATC-kod: B02BD04

#### Verkningsmekanism

Faktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein med en molekylmassa på cirka 68 000 dalton. Det är en vitamin-K-beroende koagulationsfaktor. Faktor IX aktiveras av faktor XIa i den inre koagulationsvägen och av komplexet faktor VII/vävnadsfaktor i den yttre vägen. Aktiverad faktor IX, i kombination med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas. Hemofili B är en X-bunden ärftlig störning av blodkoagulationen till följd av minskade nivåer av faktor IX och leder till blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som en följd av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med



substitutionsbehandling höjs plasmanivån av faktor IX, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendenserna.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) är ett långverkande helt rekombinant fusionsprotein som består av human koagulationsfaktor IX kovalent bunden till Fc-domänen i humant immunglobulin G1 och som produceras med rekombinant DNA-teknik.

Fc-regionen i humant immunglobulin G1 binder till den neonatala Fc-receptorn. Denna receptor uttrycks under hela livet som del i en naturlig transportväg som skyddar immunglobuliner från lysosomal nedbrytning genom att återföra dessa proteiner till cirkulationen, vilket leder till deras långa halveringstid i plasma.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten, effekten och farmakokinetiken för ALPROLIX utvärderades i 2 multinationella, öppna, pivotala studier: en fas 3-studie kallad studie I, och en pediatrik fas 3-studie kallad studie II (se Pediatrik population).

Studie I jämförde effekten av 2 profylaktiska behandlingsregimer (fast veckointervall och individanpassat intervall) med behandling vid behov. Studien rekryterade totalt 123 tidigare behandlade manliga patienter (12-71 år) med svår hemofili B ( $\leq 2\%$  endogen FIX-aktivitet). Samtliga patienter fick behandling med ALPROLIX och följdes i upp till 77 veckor.

I gruppen med fast veckointervall fick försökspersonerna ALPROLIX som rutinprofylax med en startdos på 50 IU/kg. I gruppen med individanpassat intervall fick försökspersonerna ALPROLIX som rutinprofylax vid en fast dos på 100 IU/kg med ett initialt dosintervall på var 10:e dag. Studie I utvärderade även hemostatisk effekt vid behandling av blödningsepisoder och fastställde hemostatisk effekt under perioperativ behandling av försökspersoner som genomgick större kirurgiska ingrepp.

#### Profylax med fast veckointervall och individanpassat intervall:

För utvärderbara försökspersoner rekryterade till profylaxgruppen med fast veckointervall i studie I var medianveckodosen 45,17 IU/kg (interkvartilintervall 38,1-53,7). För utvärderbara försökspersoner rekryterade till profylaxgruppen med individanpassat intervall i studie I var medianintervallet 12,53 dagar (interkvartilintervall 10,4-13,4).

Medianen för annualiserade blödningsfrekvenser (ABR, *Annualised Bleeding Rates*) hos försökspersoner som var utvärderbara för effekt var 2,95 (interkvartilintervall 1,01-4,35) för försökspersoner på profylax med fast veckointervall, 1,38 (interkvartilintervall 0,00-3,43) för försökspersoner på individanpassat intervall och 17,69 (interkvartilintervall 10,77-23,24) för försökspersoner på behandling vid behov. 42 % av försökspersonerna som fick individanpassad profylax och 23,0 % av försökspersonerna som fick veckovis profylax upplevde inga blödningsepisoder under behandlingen. I armen som fick individanpassad profylax var andelen försökspersoner med  $\geq 1$  målled lägre vid baslinjen än i armen som fick veckovis profylax (27,6 % respektive 57,1 %).

Anmärkning: ABR är inte jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Behandling av blödning: Av de 636 blödningshändelser som observerades under studie I kontrollerades 90,4 % med 1 injektion och totalt 97,3 % med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 46,07 (interkvartilintervall 32,86-57,03) IU/kg. Den totala mediandosen för att behandla en blödningsepisod var 51,47 IU/kg (interkvartilintervall 35,21-61,73) i armen med veckovis profylax, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) i armen med individanpassad profylax och 46,58 IU (33,33-59,41) i armen med behandling vid behov.

## Pediatriisk population

Studie II rekryterade totalt 30 tidigare behandlade manliga pediatriiska patienter med svår hemofili B ( $\leq 2$  % endogen FIX-aktivitet). Patienterna var yngre än 12 år (15 var  $<6$  år och 15 var  $6-<12$  år). Samtliga patienter fick behandling med ALPROLIX och följdes i upp till 52 veckor.

Samtliga 30 patienter behandlades med ALPROLIX enligt en individanpassad profylaktisk dosregim som inleddes med 50-60 IU/kg var 7:e dag och som justerades till en maximal dos på 100 IU/kg och ett minimalt doseringsintervall på en gång i veckan och ett maximalt doseringsintervall på två gånger i veckan.

### Individanpassad profylaxregim:

Medianen för genomsnittlig veckodos av ALPROLIX var 59,40 IU/kg (interkvartilintervall, 52,95-64,78 IU/kg) för försökspersoner i åldern  $<6$  år och 57,78 IU/kg (interkvartilintervall, 51,67-65,01 IU/kg) för försökspersoner i åldern  $6-<12$  år. Mediandoseringsintervallet var 6,99 dagar (interkvartilintervall, 6,94-7,03) utan någon skillnad i mediandoseringsintervallet mellan ålderskohorterna. Med undantag av en patient vars sista förskrivna dos var 100 IU/kg var 5:e dag, var de övriga 29 patienternas sista förskrivna doser upp till 70 IU/kg var 7:e dag. 33 % av de pediatriiska patienterna upplevde ingen blödningsepisod.

Medianen för annualiserade blödningsfrekvenser hos försökspersoner  $<12$  år som var utvärderbara för effekt var 1,97 (interkvartilintervall 0,00-3,13).

Behandling av blödningsepisoder: Av de 60 blödningshändelser som observerades under studie II kontrollerades 75 % med 1 injektion och totalt 91,7 % med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 63,51 (interkvartilintervall, 48,92-99,44) IU/kg. Medianen för total dos för att behandla en blödningsepisod var 68,22 IU/kg (interkvartilintervall, 50,89-126,19).

### Perioperativ behandling (kirurgisk profylax):

Sammanlagt utfördes och bedömdes 29 större kirurgiska ingrepp hos 19 försökspersoner (17 vuxna, 1 ungdom och 1 pediatriisk patient  $<12$  år) i studie I och en förlängningsstudie. Av de 29 större operationerna krävde 24 operationer (82,8 %) en preoperativ singeldos för att upprätthålla hemostas under operationen. Medianen för genomsnittsdosen per injektion för att upprätthålla hemostas var 94,7 IU/kg (intervall 49-152 IU/kg). Den totala dosen på operationsdagen varierade mellan 51 och 318 IU/kg och den totala dosen under den 14 dagars perioperativa perioden varierade mellan 60 och 1 947 IU/kg.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Alla farmakokinetiska studier med ALPROLIX utfördes på tidigare behandlade patienter med svår hemofili B. Data presenterade i detta avsnitt erhöles med enstegs koagulationstest med ett kiseldioxidbaserat aPTT-reagens kalibrerat mot standarder för faktor IX i plasma.

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos 22 försökspersoner ( $\geq 19$  år) som fick ALPROLIX (rFIXFc). Efter en washout-period på minst 120 timmar (5 dagar) fick försökspersonerna en engångsdos på 50 IU/kg ALPROLIX. Farmakokinetiska prover togs före dosering och därefter vid 11 tidpunkter upp till 240 timmar (10 dagar) efter dosering. Farmakokinetiska parametrar i den icke-kompartmentella analysen efter en dos på 50 IU/kg ALPROLIX visas i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar för ALPROLIX (dosen 50 IU/kg)

Farmakokinetiska parametrar <sup>1</sup>	ALPROLIX (95 % KI)
	N=22
Inkrementellt utbyte (IU/dl per IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dos (IU*tim/dl per IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/tim/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t <sub>1/2</sub> (tim)	77,60 (70,05-85,95)
t <sub>1/2α</sub> (tim) <sup>2</sup>	5,03 (3,20-7,89)
t <sub>1/2β</sub> (tim) <sup>2</sup>	82,12 (71,39-94,46)
MRT (tim)	95,82 (88,44-106,21)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tid till 1 % (dagar) <sup>2</sup>	11,22 (10,20-12,35)

<sup>1</sup> Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

<sup>2</sup> Dessa farmakokinetiska parametrar erhöles från den kompartmentella analysen

**Förkortningar:** KI = konfidensintervall; C<sub>max</sub> = maximal aktivitet; AUC = ytan under kurvan för FIX-aktivitet över tid; t<sub>1/2</sub> = terminal halveringstid; t<sub>1/2α</sub> = halveringstid i distributionsfasen, t<sub>1/2β</sub> = halveringstid i elimineringsfasen, CL = clearance; V<sub>ss</sub> = distributionsvolym vid steady-state; MRT = mean residence time.

Halveringstiden för ALPROLIX i elimineringsfasen (82 timmar) påverkas av Fc-regionen, som i djurmodeller visades medieras av den neonatala Fc-receptorns återföringsvägar.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades på basis av FIX-aktivitetsdata från 161 försökspersoner i alla åldrar (2-76 år) som vägde mellan 12,5 kg och 186,7 kg i tre kliniska studier (12 försökspersoner i en fas 1/2a-studie, 123 försökspersoner i studie I och 26 försökspersoner i studie II). Beräknat CL (clearance) för ALPROLIX för en typisk 70 kg vuxen är 2,30 dl/tim och distributionsvolymen för ALPROLIX vid steady state är 194,8 dl. Observerad genomsnittlig (SD) aktivitetstidsprofil efter en engångsdos av ALPROLIX hos patienter med svår hemofili B visas nedan (se tabell 4).

Tabell 4: Observerad genomsnittlig (SD) FIX-aktivitet [IU/dl] efter en engångsdos ALPROLIX<sup>1</sup> för patienter ≥12 år

Dos (IU/kg)	10 min	1 tim	3 tim	6 tim	24 tim	48 tim	96 tim	144 tim	168 tim	192 tim	240 tim	288 tim
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> Se avsnitt 4.2; NA: Ej tillgängligt

### Pediatriisk population

Farmakokinetiska parametrar för ALPROLIX fastställdes för ungdomar i studie I (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid flera tidpunkter upp till 336 timmar [14 dagar] efter dosering) och för barn i studie II (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid 7 tidpunkter upp till 168 timmar [7 dagar] efter dosering). I tabell 5 visas farmakokinetiska parametrar beräknade från pediatriiska data för 35 försökspersoner under 18 års ålder.

Tabell 5: Jämförelse av PK-parametrar för ALPROLIX (rFIXFc) per ålderskategori

PK-parametrar <sup>1</sup>	Studie II		Studie I
	<6 år (2, 4)	6-<12 år (6, 10)	12-<18 år (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dl per IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dos (IU*tim/dl per 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> (tim)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (tim)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/tim/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> PK-parametrar från icke-kompartmentell analys visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

**Förkortningar:** KI = konfidensintervall; IR = inkrementellt utbyte; AUC = ytan under kurvan för FIX-aktivitet över tiden; t<sub>1/2</sub> = terminal halveringstid; MRT = mean residence time; CL = clearance; V<sub>ss</sub> = distributionsvolym vid steady-state

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende trombogenicitet hos kanin (Wesslers stasismodell) och allmäntoxicitet (vilka inkluderade bedömning av lokal toxicitet, manliga reproduktionsorgan och elektrokardiografiska parametrar) hos råttor och apa visade inte några särskilda risker för människa. Studier för att undersöka gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter eller effekter på embryofetal utveckling har inte utförts. En studie av placentapassage visade att ALPROLIX passerar placenta i små mängder hos mus.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver

Sackaros

L-histidin

Mannitol

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

#### Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Endast medföljande infusionsset ska användas eftersom behandlingssvikt kan uppstå som en följd av adsorption av koagulationsfaktor IX till ytorna på insidan av viss injektionsutrustning.

## 6.3 Hållbarhet

### Oppnad injektionsflaska

4 år

Under hållbarhetstiden kan produkten förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Det datum då produkten tas ut ur kylskåp ska antecknas på kartongen. Efter förvaring i rumstemperatur får produkten inte sättas in i kylskåp på nytt. Produkten ska inte användas efter det utgångsdatum som är tryckt på injektionsflaskan eller 6 månader efter att kartongen tagits ut ur kylskåp, beroende på vad som inträffar först.

### Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 30 °C). Om produkten inte används inom 6 timmar måste den kasseras. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden. Skyddas mot direkt solljus.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning eller administrering

En förpackning innehåller:

- pulver i en injektionsflaska av typ I-glas med en propp av klorbutylgummi
- 5 ml vätska i en förfylld spruta av typ I-glas med en kolvpropp av brombutylgummi
- en kolvstång
- en steril adapter för injektionsflaskor för beredning
- ett sterilt infusionsset
- spritkompress(er)
- plåster
- gasvävskompress(er).

Förpackningsstorlek: 1.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret till injektionsvätska i varje injektionsflaska måste beredas med den medföljande vätskan (natriumkloridlösning) från den förfyllda sprutan via den sterila adaptern för injektionsflaskor för beredning.

Injektionsflaskan ska snurras varsamt tills allt pulver har lösts upp.

Se bipacksedeln för mer information om beredning och administrering.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Färdigberett läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningar som är grumliga eller innehåller fällning ska inte användas.

Denna produkt är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12 maj 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,



- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
eftrenonacogum alfa  
rekombinant koagulationsfaktor IX Fc-fusionsprotein

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Pulver: 250 IU eftrenonacogum alfa (ca 50 IU/ml efter beredning),

Pulver: 500 IU eftrenonacogum alfa (ca 100 IU/ml efter beredning)

Pulver: 1000 IU eftrenonacogum alfa (ca 200 IU/ml efter beredning)

Pulver: 2000 IU eftrenonacogum alfa (ca 400 IU/ml efter beredning)

Pulver: 3000 IU eftrenonacogum alfa (ca 600 IU/ml efter beredning)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver:

Sackaros, L-histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyra.

Vätska:

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 5 ml vätska i förfylld spruta, 1 kolvstång, 1 adapter för injektionsflaskor, 1 infusionsset, 2 spritkompresser, 2 plåster, 1 gasvävskompress

## **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning, efter beredning.  
Läs bipacksedeln före användning.

En instruktionsvideo om hur ALPROLIX bereds och administreras kan hämtas genom att skanna QR-koden med en smarttelefon eller via webbplatsen.

En QR-kod ska inkluderas + <http://www.alprolix-instructions.com/>

## **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

## **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inom 6 timmar efter beredning.

## **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Kan förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Får ej ställas in i kylskåp på nytt efter förvaring i rumstemperatur.

Datum för uttag från kylskåp:

## **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

## **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ALPROLIX 250 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 500 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 1000 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 2000 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 3000 IU pulver till injektionsvätska, lösning

eftrenonacogum alfa  
rekombinant koagulationsfaktor IX  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska till ALPROLIX  
Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml

**6. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

**ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa) rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad ALPROLIX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ALPROLIX
3. Hur du använder ALPROLIX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ALPROLIX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Anvisningar om beredning och administrering

### **1. Vad ALPROLIX är och vad det används för**

ALPROLIX innehåller den aktiva substansen eftrenonacog alfa, ett rekombinant koagulationsfaktor IX Fc-fusionsprotein. Faktor IX är ett protein som produceras naturligt i kroppen och som är nödvändigt för att blodet ska kunna levas och stoppa blödning.

ALPROLIX är ett läkemedel som används för att behandla och förebygga blödning hos patienter i alla åldersgrupper med hemofili B (ärfdig blödersjuka som beror på brist på faktor IX).

ALPROLIX framställs med rekombinant teknik utan tillsats av några komponenter från människa eller djur i tillverkningsprocessen.

### **Hur ALPROLIX fungerar**

Patienter med hemofili B saknar faktor IX eller också fungerar inte faktorn på rätt sätt. ALPROLIX används för att ersätta den faktor IX som saknas eller inte fungerar. ALPROLIX ökar nivån av faktor IX i

blodet och korrigerar temporärt blödningstendensen. Fc-fusionsproteinet i ALPROLIX förlänger läkemedlets verkningstid.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder ALPROLIX**

### **Använd inte ALPROLIX:**

- om du är allergisk mot eftrenonacog alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder ALPROLIX.

- Det finns en liten risk att du drabbas av en anafylaktisk reaktion (en svår, plötslig allergisk reaktion) mot ALPROLIX. Tecken på allergiska reaktioner inkluderar klåda över hela kroppen, nässelfeber, tryckkänsla över bröstet, andningssvårigheter och lågt blodtryck. Om något av dessa symtom uppträder, avbryt omedelbart injektionen och kontakta läkare.
- Tala med läkare om du tror att din blödning inte kontrolleras med den dos du får, eftersom det kan finnas flera orsaker till det. Exempelvis är bildning av antikroppar (även kallade inhibitorer) mot faktor IX en känd komplikation som kan förekomma under behandling av hemofili B. Antikropparna hindrar behandlingen från att ha avsedd effekt. Läkaren kontrollerar i så fall detta. Öka inte totaldosen av ALPROLIX för att kontrollera blödningen utan att rådfråga läkare.

Patienter med faktor IX-inhibitor kan löpa ökad risk att drabbas av anafylaktisk reaktion under framtida behandling med faktor IX. Därför ska du testas för förekomst av en inhibitor om du får allergiska reaktioner som de som beskrivs ovan.

Faktor IX-produkter kan öka risken för oönskade blodproppar i kroppen, särskilt om du har riskfaktorer för blodproppsutveckling. Symtom på en eventuell oönskad blodpropp kan vara: smärta och/eller ömhet längs en ven, oväntad svullnad av en arm eller ett ben eller plötslig andfäddhet eller plötsliga svårigheter att andas.

### Kateterrelaterade komplikationer

Om du behöver en anordning för central venkateter (CVK), ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, förekomst av bakterier i blodet och blodproppar på stället för katetern beaktas.

### Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktens namn och satsnummer antecknas varje gång ALPROLIX ges.

### **Andra läkemedel och ALPROLIX**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

ALPROLIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **ALPROLIX innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 6,4 mg natrium per injektionsflaska efter beredning. Tala med läkaren om du ordinerats saltfattig kost.

### **3. Hur du använder ALPROLIX**

Behandling med ALPROLIX påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili. Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar (se avsnitt 7). Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

ALPROLIX ges som en injektion i en ven. Du eller någon annan kan ge ALPROLIX efter att ha fått lämplig undervisning. Läkaren bestämmer dosen av ALPROLIX (i internationella enheter eller "IU") som du ska få. Dosen beror på ditt individuella behov av substitutionsbehandling med faktor IX och på om läkemedlet används för att förebygga eller behandla blödning. Tala med läkare om du tror att din blödning inte kontrolleras med den dos du får.

Hur ofta du behöver en injektion beror på hur bra ALPROLIX fungerar för dig. Läkaren kommer att ta lämpliga laboratorieprover för att säkerställa att du har tillräcklig mängd faktor IX i blodet.

#### **Behandling av blödning**

Dosen av ALPROLIX beräknas med utgångspunkt från din kroppsvikt och den nivå av faktor IX som ska uppnås. Målnivån för faktor IX beror på hur svår blödningen är och var den uppstår.

#### **Förebyggande av blödning**

Om du använder ALPROLIX för att förebygga blödning kommer läkaren att beräkna din dos.

Vanlig dos av ALPROLIX är 50 IU per kg kroppsvikt, given en gång i veckan eller 100 IU per kg kroppsvikt given var 10:e dag. Läkaren kan justera dosintervallet. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

#### **Användning för barn och ungdomar**

ALPROLIX kan användas för barn och ungdomar i alla åldrar. Hos barn under 12 års ålder kan högre doser eller tätare injektioner behövas och den vanliga dosen är 50-60 IU per kg kroppsvikt given var 7:e dag.

#### **Om du har använt för stor mängd av ALPROLIX**

Tala snarast möjligt med din läkare. Du ska alltid använda ALPROLIX enligt läkarens anvisning. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

#### **Om du har glömt att använda ALPROLIX**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta dosen så snart du kommer ihåg det och återgå sedan till ditt normala doseringsschema. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på vad du ska göra.

#### **Om du slutar att använda ALPROLIX**

Sluta inte att använda ALPROLIX utan att rådfråga läkare. Om du slutar att använda ALPROLIX kan det hända att du inte längre är skyddad mot blödning eller att en pågående blödning inte upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om svåra, plötsliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion) uppträder måste injektionen avbrytas omedelbart. Du måste omedelbart kontakta läkare om du upplever något av följande symtom på allergiska reaktioner: svullnad av ansiktet, hudutslag, klåda över hela kroppen, nässelfeber, tryckkänsla över bröstet, andningssvårigheter, sveda och stickningar vid injektionsstället, frossa, värmevallning, huvudvärk, allmän sjukdomskänsla, illamående, rastlöshet, snabb puls och lågt blodtryck.

Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel.

**Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):** huvudvärk, domningar eller stickningar i munnen, smärta i sidan med blod i urinen (obstruktiv uropati).

**Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):** yrsel, smakförändring, dålig andedräkt, trötthetskänsla, smärta vid injektionsstället, snabba hjärtslag, blod i urinen (hematuri), smärta i sidan (njurkolik), lågt blodtryck och minskad aptit.

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur ALPROLIX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Alternativt kan ALPROLIX förvaras vid rumstemperatur (högst 30°C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Anteckna datumet då ALPROLIX tas ut ur kylskåp till rumstemperatur på kartongen. Efter förvaring i rumstemperatur får läkemedlet inte ställas in i kylskåpet på nytt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Använd inte detta läkemedel om det har förvarats i rumstemperatur under längre tid än 6 månader.

Färdigberedd ALPROLIX bör användas direkt. Om du inte kan använda den färdigberedda lösningen med ALPROLIX omedelbart, ska den användas inom 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur. Ställ inte in lösningen i kylskåp efter beredning. Skydda lösningen från direkt solljus.

Den färdigberedda lösningen kommer att vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte detta läkemedel om du märker att den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Denna produkt är endast avsedd för engångsbruk.

Kassera all överbliven lösning på lämpligt sätt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

#### Pulver:

- Den aktiva substansen är eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX Fc-fusionsprotein). En injektionsflaska med ALPROLIX innehåller nominellt 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IU eftrenonacog alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, L-histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid och saltsyra. Om du står på saltfattig kost, se avsnitt 2.

#### Vätska:

5 ml natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ALPROLIX tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är ett vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätskan som tillhandahålls för beredning av injektionsvätskan, lösningen, är en klar, färglös vätska. Efter beredning är vätskan som ska injiceras klar till svagt pärlemorskimrande och färglös.

En förpackning med ALPROLIX innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 5 ml vätska i förfylld spruta, 1 kolvstång, 1 adapter för injektionsflaskor, 1 infusionsset, 2 spritkompresser, 2 plåster och 1 gasvävskompress.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

#### **Lietuva**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

#### **България**

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

#### **Česká republika**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

#### **Magyarország**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi  
Fióktelepe

Tel: +36 1 998 99 47

e-mail: mail.cz@sobi.com

### **Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
e-mail: mail.dk@sobi.com

### **Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 55066760  
e-mail: mail.de@sobi.com

### **Eesti**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
Tel. +372 6 015 540  
e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

### **Ελλάδα**

Sobi Single Member I.K.E.

Tel. + 30 210 7264067  
e-mail: info.greece@sobi.com

### **España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

### **France**

Swedish Orphan Biovitrum SARL  
Tél: +33 1 85 78 03 40  
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.hu@sobi.com

### **Malta**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: + 32 2880 6119  
e-mail: benelux@sobi.com

### **Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00  
e-mail: mail.no@sobi.com

### **Österreich**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +43 1 253 91 5584  
e-mail: mail.de@sobi.com

### **Polska**

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w  
Polsce  
Tel: +482 2206 9863  
e-mail: mail.pl@sobi.com

### **Portugal**

Swedish Orphan Biovitrum S.L  
Tel: + 34 913 91 35 80  
e-mail: mail.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.dk@sobi.com

e-mail: mail.sk@sobi.com

### Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

### Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh/Tel: +358 201 558 840  
e-mail: mail.fi@sobi.com

### Κύπρος

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Τηλ: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

### Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00  
e-mail: mail.se@sobi.com

### Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
c/o CentralPharma Communications SIA  
Tel. +371 67 450 497  
e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

### United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854  
e-mail: mail.uk@sobi.com

## Denna bipacksedel ändrades senast

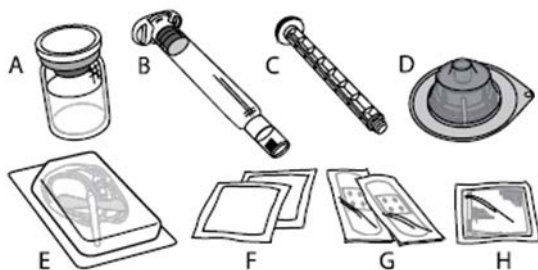
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Vänd på bipacksedeln för avsnitt 7. Anvisningar om beredning och administrering

## 7. Anvisningar om beredning och administrering

Tillvägagångssättet nedan beskriver beredning och administrering av ALPROLIX.

ALPROLIX administreras som en intravenös (i.v.) injektion efter att pulvret till injektionsvätska har lösts upp i den vätska som medföljer i den förfyllda sprutan. Förpackningen med ALPROLIX innehåller:





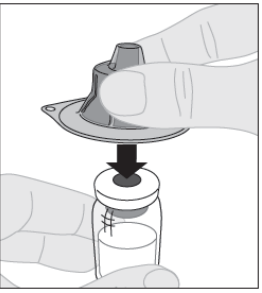
- A) 1 injektionsflaska med pulver
- B) 5 ml vätska i förfylld spruta
- C) 1 kolvstång
- D) 1 adapter för injektionsflaskor
- E) 1 infusionsset
- F) 2 spritkompresser
- G) 2 plåster
- H) 1 gasvävskompress

ALPROLIX ska inte blandas med andra vätskor för injektion eller infusion.

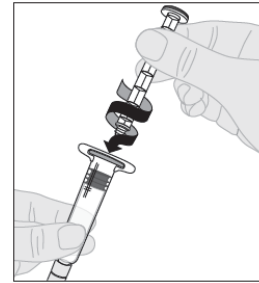
Tvätta händerna innan du öppnar förpackningen.



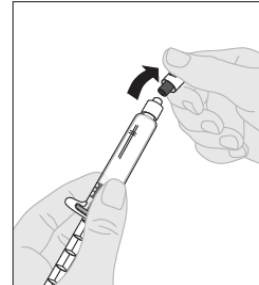
## Beredning:

<p>1. Kontrollera namnet och styrkan på förpackningen för att försäkra dig om att den innehåller rätt läkemedel. Kontrollera utgångsdatumet på kartongen med ALPROLIX. Använd inte om utgångsdatumet har passerats.</p>	
<p>2. Om ALPROLIX har förvarats i kylskåp, låt injektionsflaskan med ALPROLIX (A) och sprutan med vätska (B) uppnå rumstemperatur före användning. Tillför inte extern värme.</p>	
<p>3. Ställ injektionsflaskan på en ren, plan yta. Ta av snäpplocket av plast från injektionsflaskan med ALPROLIX.</p>	
<p>4. Torka av injektionsflaskans ovandel med en av spritkompresserna (F) som ingår i förpackningen och låt lufttorka. Vidrör inte injektionsflaskans ovandel och låt ingenting annat nudda den efter att den har torkats av.</p>	
<p>5. Riv av skyddspappret från den genomskinliga plastadaptern för injektionsflaskor (D). Ta inte ut adaptern från skyddslocket. Vidrör inte insidan av förpackningen med adaptern för injektionsflaskor.</p>	
<p>6. Håll adaptern för injektionsflaskor i skyddslocket och placera den rakt över injektionsflaskans ovandel. Tryck ned adaptern med en bestämd rörelse tills den snäpper fast på injektionsflaskans ovandel så att adapterns spets penetrerar injektionsflaskans propp.</p>	

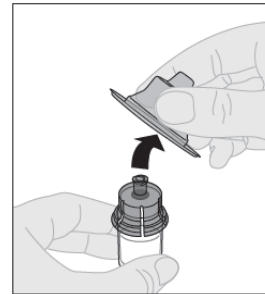
7. Sätt fast kolvstången (C) på sprutan med vätska genom att föra in kolvstångens spets i öppningen på sprutkolven. Vrid kolvstången medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt i sprutkolven.



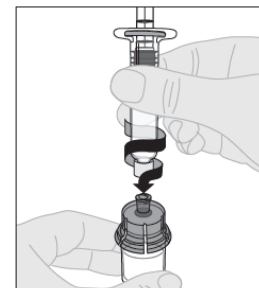
8. Bryt av det vita, manipulationssäkra plastlocket från sprutan med vätska genom att böja vid perforeringslocket tills det bryts av. Lägg locket åt sidan med ovansidan nedåt på en plan yta. Vidrör inte insidan av locket eller sprutspetsen.



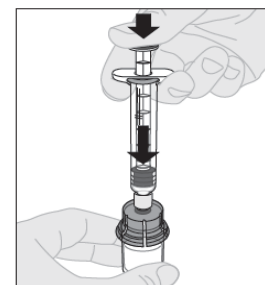
9. Lyft bort skyddslocket från adaptern och kasta det.



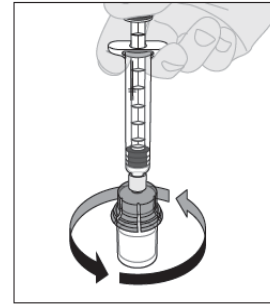
10. Anslut sprutan med vätska till adaptern för injektionsflaskor genom att föra in sprutans spets i öppningen på adaptern. Skjut in och vrid sprutan medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt.



11. Tryck långsamt in kolvstången så att all vätska injiceras i injektionsflaskan med ALPROLIX.

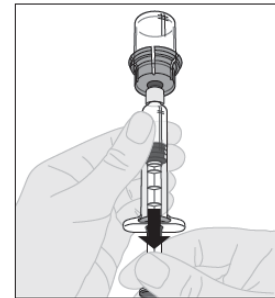


12. Låt sprutan sitta kvar i adaptern med kolvstången intryckt och snurra injektionsflaskan varsamt tills pulvret har lösts upp. Skaka inte.

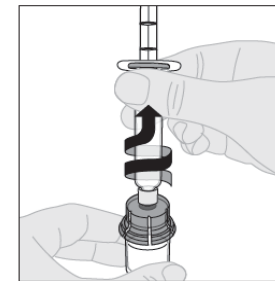


13. Den färdiga lösningen måste inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.

14. Kontrollera att sprutkolven fortfarande är helt intryckt och vänd injektionsflaskan upp och ned. Dra långsamt ut kolvstången för att dra ut all lösning genom adaptern för injektionsflaskor in i sprutan.



15. Lossa sprutan från adaptern för injektionsflaskor genom att varsamt dra och vrida injektionsflaskan moturs.



Obs! Om du använder mer än en injektionsflaska med ALPROLIX per injektion ska varje injektionsflaska beredas separat enligt föregående anvisningar (steg 1 till 13) och sprutan med vätska tas bort medan adaptern för injektionsflaskor lämnas kvar på plats. En enda stor luerlock-spruta kan användas till att dra upp det beredda innehållet i de enskilda injektionsflaskorna.

16. Kasta injektionsflaskan och adaptern.

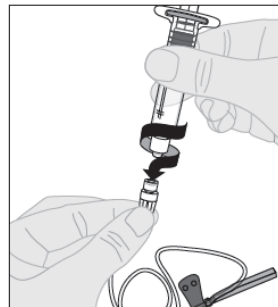
Obs! Om lösningen inte ska användas omedelbart, ska sprutlocket varsamt sättas tillbaka på sprutspetsen. Vidrör inte sprutspetsen eller lockets insida.

Efter beredning kan ALPROLIX förvaras i rumstemperatur i upp till 6 timmar före administrering. Efter denna tid ska färdigberedd ALPROLIX kasseras. Skydda mot direkt solljus.

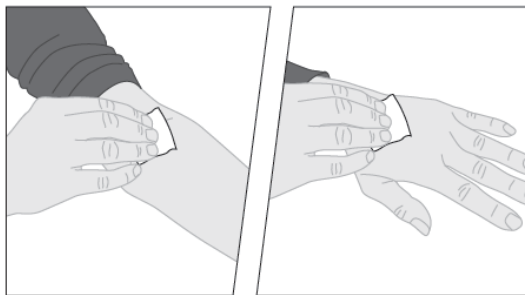
## Administrering (intravenös injektion)

ALPROLIX ska administreras med infusionssetet (E) som ingår i förpackningen.

1. Öppna förpackningen med infusionssetet och ta av locket i änden av slang. Anslut sprutan med färdigberedd ALPROLIX-lösning till änden på infusionssetets slang genom att vrida medurs.



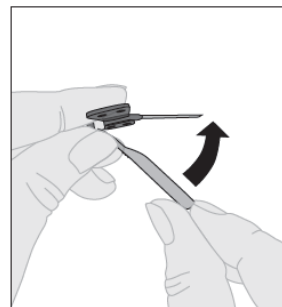
2. Sätt vid behov på en stasslang och förbered injektionsstället genom att tvätta huden noga med den andra spritkompressen som ingår i förpackningen.



3. Avlägsna eventuell luft i infusionssetets slang genom att långsamt trycka in kolvstången tills vätskan har nått infusionssetets nål. Tryck inte ut lösningen genom nålen. Ta av det genomskinliga skyddslocket av plast från nålen.

4. Stick in infusionssetets nål i en ven enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar och ta bort stasslangen. Om du vill kan du använda ett av plåstren (G) som ingår i förpackningen för att fästa nålens plastvingar vid injektionsstället. Det färdigberedda läkemedlet ska injiceras intravenöst under flera minuter. Läkaren kan ändra den rekommenderade injektionshastigheten för att den ska bli behagligare för dig.

5. När injektionen är avslutad och nålen dragits ut ska du fälla nålskyddet över nålen och snäppa fast det.



6. Kasta den använda nålen, eventuell överbliven lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa föremål kan skada andra om de inte kastas på rätt sätt. Återanvänd inte någon utrustning.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för eftrenonacog alfa är CHMP:s slutsatser följande:

Efter en utvärdering av tillgänglig evidens bekräftar innehavaren av godkännandet för försäljning signalen om överkänslighet och har därför uppdaterat produktresuméns avsnitt 4.4 och 4.8.

Överkänslighet, med anafylaxi som den allvarligaste överkänslighetsreaktionen, är en välkänd biverkning vid behandling med koagulationsfaktor.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för eftrenonacog alfa anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller eftrenonacog alfa är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.