

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 250 IU човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа (eftrenopacog alfa).

ALPROLIX съдържа приблизително 250 IU (50 IU/ml) човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа, след разтваряне.

ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа (eftrenopacog alfa).

ALPROLIX съдържа приблизително 500 IU (100 IU/ml) човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа, след разтваряне.

ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 000 IU човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа (eftrenopacog alfa).

ALPROLIX съдържа приблизително 1 000 IU (200 IU/ml) човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа, след разтваряне.

ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 000 IU човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа (eftrenopacog alfa).

ALPROLIX съдържа приблизително 2 000 IU (400 IU/ml) човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа, след разтваряне.

ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 3 000 IU човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа (eftrenopacog alfa).

ALPROLIX съдържа приблизително 3 000 IU (600 IU/ml) човешки коагулационен фактор IX (рДНК), ефтренаког алфа, след разтваряне.

Силата на действие (в IU) е определена с помощта на едноетапен коагулационен тест по Европейската фармакопея. Специфичната активност на ALPROLIX е 55-84 IU/mg протеин.

Ефтренаког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин (rFIXFc)) се състои от 867 аминокиселини. Той е продукт, съдържащ високопречистен фактор,

произведен по рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от човешки ембрионални бъбречни (ЧЕБ) клетки без добавяне на никакъв екзогенен протеин от човешки или животински произход при клетъчното култивиране, пречистването или в окончателния състав.

Помощно вещество с известно действие
0,3 mmol (6,4 mg) натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: лиофилизиран, бял до почти бял прах или компактна маса

Разтворител: бистър до безцветен разтвор

pH: 6,5 до 7,5

Осмоалитет: 255 до 345 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

ALPROLIX може да се използва при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в лечението на хемофилия.

Мониторинг на терапията

По време на курса на лечение се препоръчва подходящо определяне на нивата на фактор IX, за да се определи дозата и честотата на прилагане на инжекциите. Индивидуалният отговор към фактор IX при отделните пациенти може да варира, демонстрирайки различен полуживот и ниво на възстановяване. При пациенти с по-ниско или с наднормено тегло може да се наложи коригиране на дозата, която се основава на телесното тегло. Особено в случай на големи хирургични интервенции е задължително прецизно мониториране на заместителната терапия чрез коагулационен анализ (активност на фактор IX в плазмата).

Когато се използва едноетапен *in vitro* коагулационен тест въз основа на тромбопластиновото време (аРТТ) за определяне на активността на фактор IX в кръвните проби на пациентите, резултатите за плазмената активност на фактор IX могат да бъдат значително повлияни както от вида на аРТТ реагента, така и от използвания за теста референтен стандарт. Това е особено важно, когато се променят лабораторията и/или реагентът, използван за теста.

Измерванията чрез едноетапен коагулационен тест с използване на аРТТ реагент на основата на каолин вероятно ще доведат до по-ниски резултати за нивото на активност.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор IX, от локализацията и степента на кървене, и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици фактор IX е изразен в международни единици (IU), което е свързано с настоящия стандарт на СЗО за продуктите, съдържащи фактор IX. Активността на фактор IX в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормална човешка плазма), или в международни единици (по отношение на международен стандарт за фактор IX в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на рекомбинантен фактор IX Fc отговаря на количеството на фактор IX в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при нужда

Изчисляването на необходимата доза рекомбинантен фактор IX Fc се основава на емпиричното откритие, че 1 международна единица (IU) фактор IX на килограм телесно тегло повишава активността на фактор IX в плазмата с 1% от нормалната активност (IU/dl). Необходимата доза се определя чрез използването на следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (kg) × желано повишение на фактор IX (%) (IU/dl) ×
{реципрочното на наблюдаваното възстановяване (IU/kg на IU/dl)}

Количеството, което се прилага, и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност при индивидуалния случай. Ако се налага повторна доза за контрол на кървенето, трябва да се има предвид дългият полуживот на ALPROLIX (вж. точка 5.2). Не се очаква забавяне на времето до настъпване на пикова активност.

В следните случаи на хеморагии, активността на фактор IX не трябва да спада под дадено ниво на плазмена активност (в % от нормалната или IU/dl) в съответния период. Таблица 1 може да бъде използвана за указания за дозиране при епизоди на кървене и операции:

Таблица 1: Указания за дозиране на ALPROLIX за лечение на епизоди на кървене и при операции

Тежест на хеморагията/ Вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор IX (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/Продължителност на лечението (дни)
<u>Хеморагия</u>		
Ранна хемартроза, мускулно кървене или кървене в устната кухина	20-40	Повтаряйте инжекцията на всеки 48 часа, до овладяване на кръвоизлива, както показва болката, или до зарастване.
По-голяма хемартроза, мускулно кървене или хематом	30-60	Повтаряйте инжекцията на всеки 24 до 48 часа, до овладяване на болката и остроото инвалидизиране.
Животозастрашаващи хеморагии	60-100	Повтаряйте инжекцията на всеки 8 до 24 часа, докато заплахата отзвучи.
<u>Хирургична намеса</u>		
Малки хирургични намеси, включително екстракция на зъб	30-60	Повторете инжекцията след 24 часа, ако е необходимо, до зарастване ¹ .
<u>Големи хирургични намеси</u>	80-100 (пред- и следоперативно)	Повтаряйте инжекцията на всеки 8 до 24 часа, според нуждата, докато раната зарасне, след това продължете терапията най-малко още 7 дни, за да се поддържа активност на фактор IX 30% - 60% (IU/dl).

¹ При някои пациенти и обстоятелства интервалът на прилагане може да се удължи до 48 часа (вижте точка 5.2 за фармакокинетични данни).

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи, препоръчителните схеми на прилагане са или:

- 50 IU/kg един път седмично, коригирайте дозата въз основа на индивидуалния отговор, или
- 100 IU/kg един път на всеки 10 дни, коригирайте интервала въз основа на индивидуалния отговор. Някои пациенти, при които има добър контрол със схема на лечение веднъж на всеки 10 дни, може да бъдат лекувани на интервал от 14 дни или повече.

Най-високата препоръчителна доза за профилактика е 100 IU/kg

Популация в старческа възраст

Има ограничен опит при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Педиатрична популация

За деца под 12-годишна възраст, може да са необходими по-високи дози или по-често прилагане, и препоръчителната начална доза е 50-60 IU/kg на всеки 7 дни. За юноши на 12-годишна възраст и повече препоръките за дозиране са същите като при възрастни. Вижте точки 5.1 и 5.2.

Най-високата препоръчителна доза за профилактика е 100 IU/kg.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

В случай че пациентът сам си прилага лекарството или ако то се прилага от болногледач, е необходимо подходящо обучение.

ALPROLIX трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи според нивото на комфорт на пациента и не трябва да надвишава 10 ml/min.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

Има съобщения за алергичен тип реакции на свръхчувствителност при ALPROLIX. Ако възникнат симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да преустановят употребата на лекарствения продукт и да се свържат със своя лекар. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включително копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се спазват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

Инхибитори

След повторно лечение с продукти, съдържащи човешки коагулационен фактор IX, пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори), които трябва да бъдат определени количествено в Бетезда единици (Bethesda Units - BU), като се използва подходящ биологичен тест.

В литературата има съобщения, показващи корелация между появата на инхибитори на фактор IX и възникването на алергични реакции. Затова пациентите с алергични реакции трябва да бъдат оценявани за наличие на инхибитори. Трябва да се отбележи, че пациентите с наличие на инхибитори на фактор IX може да са с повишен риск от анафилаксия при следващо въвеждане на фактор IX.

Поради риска от алергични реакции при продукти, съдържащи фактор IX, първите приложения на фактор IX трябва, по преценка на лекуващия лекар, да се извършват под лекарско наблюдение, там където могат да бъдат осигурени подходящи медицински грижи в случай на алергични реакции.

Тромбоемболизъм

Поради потенциалния риск от тромботични усложнения при продуктите, съдържащи фактор IX, трябва да се започне клинично наблюдение за ранни признаци на тромботична и консумативна коагулопатия, с подходящ биологичен тест, при приложение на такъв продукт при пациенти с чернодробно заболяване, при пациенти след операция, при новородени кърмачета или при пациенти с риск от тромботично събитие или дисеминирана интравазална коагулация (ДИК). В тези ситуации трябва да се прецени ползата от лечението с ALPROLIX спрямо риска от такива усложнения.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с продукти, съдържащи фактор IX, може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Усложнения, свързани с катетър

Ако е необходим централен венозен катетър (ЦВК), трябва да се има предвид рискът от усложнения, свързани с ЦВК, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

Съображения, свързани с помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. При лечение с повече от един флакон трябва да се вземе предвид общото съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на ALPROLIX с други лекарствени продукти. Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и кърмене

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с ALPROLIX. Проведено е проучване за преминаване през плацентата при мишки (вж. точка 5.3). Въз основа на редките случаи на хемофилия В при жени, липсва опит по отношение на употреба на фактор IX по време на бременност и кърмене. Ето защо фактор IX трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета. Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с ALPROLIX.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ALPROLIX не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, беспокойствие, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове) са наблюдавани рядко, но в някои случаи те могат да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). В някои случаи тези реакции са прогресирали до тежка анафилаксия и са възникнали в тясна времева връзка с развитието на инхибитори на фактор IX (вж. също точка 4.4). Съобщава се за нефрозен синдром след опит за индукция на имунен толеранс при пациенти с хемофилия В, с наличие на инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергична реакция.

Пациентите с хемофилия В могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор IX. Ако се развият такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В подобни случаи е препоръчително свързване със специализиран център по хемофилия.

След приложение на продукти, съдържащи фактор IX, съществува потенциален риск от тромбоемболични епизоди, като той е по-висок при нископречистени препарати. Употребата на нископречистени продукти, съдържащи фактор IX, е свързана със случаи на инфаркт на миокарда, дисеминирана интравазална коагулация, венозна тромбоза и белодробна емболия. Употребата на високопречистен фактор IX рядко е свързана с тромбоемболични усложнения.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Лекувани преди това пациенти (*previously treated patients*, РТР): Общо 153 пациенти с тежка хемофилия В са наблюдавани във фаза III клинични проучвания и в едно разширено проучване. Нежеланите събития са наблюдавани в продължение на общо 561 пациентогодини. Общият брой дни с експозиция е бил 26 106 с медиана 165 (диапазон 1 до 528) дни с експозиция на пациент.

Нелекувани преди това пациенти (*previously untreated patients* РUP): Общо 33 пациенти с тежка хемофилия В са наблюдавани в едно клинично проучване. Нежеланите събития са наблюдавани в продължение на общо 57,51 пациентогодини. Общият брой дни с експозиция е бил 2 233 с медиана 76 (диапазон 1 до 137) дни с експозиция на пациент.

В Таблица 2 по-долу нежеланите реакции са представени в съответствие със системно-органната класификация по MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В таблицата са изброени нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания и идентифицирани при постмаркетинговата употреба.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщавани за ALPROLIX

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Категория по отношение на честотата
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор XI	Чести ¹
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност Анафилактична реакция	Чести ¹ С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност Дисгеузия	Чести Нечести Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Орална парестезия Лош дъх	Чести Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Обструктивна уропатия Хематурия Бъбречна колика	Чести Нечести Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Еритем на мястото на инжектиране Умора Болка на мястото на инфузия	Чести Нечести Нечести

¹ Честотата се базира на случаи само в проучване при PUPs. И двете събития, инхибиране на фактор IX и свръхчувствителност, са възникнали само при един PUP в проучване IV. Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“.

Описание на избрани нежелани реакции

През цялото време на програмата на клиничното проучване, един пациент (нелекуван преди това) в проучване IV е развил инхибитор на фактор IX с нисък титър във връзка със свръхчувствителност (вж. точка 5.1). При постмаркетинговия опит се наблюдава развитие на инхибитор на фактор IX и свръхчувствителност (включително анафилаксия).

Педиатрична популация

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да са подобни на тези при възрастни. За обхвата на данните за безопасност и възрастовите характеристики при деца вижте точка 5.1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ефектите на по-високи от препоръчителните дози ALPROLIX не са определени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, кръвен коагулационен фактор IX, АТС код: B02BD04

Механизъм на действие

Фактор IX е едноверижен гликопротеин с молекулна маса приблизително 55 000 далтона, Той е витамин К-зависим коагулационен фактор. Фактор IX се активира от фактор XIa от вътрешния път на коагулация и от комплекса фактор VII/тъканен фактор от външния път. Активираният фактор IX, в комбинация с активирания фактор VIII, активира фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек.

Хемофилия В представлява свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на понижени нива на фактор IX и води до кръвене в стави, мускули или вътрешни органи, спонтанно или в резултат на случайна или хирургична травма. Чрез заместителната терапия плазменото ниво на фактор IX се повишава, като по този начин временно се коригира недостига на фактора и склонността към кръвене.

ALPROLIX (ефтренонаког алфа) е дългодействащ, изцяло рекомбинантен, фузионен протеин, състоящ се от човешки коагулационен фактор IX, ковалентно свързан с Fc домена на човешки имуноглобулин G1, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Fc областта на човешкия имуноглобулин G1 се свързва с неонаталния Fc рецептор. Този рецептор е експресиран през целия живот като част от естествен път, предпазващ имуноглобулините от лизозомно разрушаване посредством връщането на тези протеини обратно в кръвообращението, което води до дългия им плазмен полуживот.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на ALPROLIX са оценени в 2 многонационални, открити основни проучвания при лекувани преди това пациенти (PTPs); проучване фаза 3 при възрастни и юноши, наричано проучване I, и проучване фаза 3 при педиатрични пациенти, наричано проучване II (вж. Педиатрична популация). Безопасността и ефикасността на ALPROLIX са оценени също и при нелекувани преди това пациенти (PUPs) с тежка хемофилия В (проучване IV), вжте „Педиатрична популация“.

В проучване I са сравнени ефикасността на всяка от 2 профилактични схеми на лечение (с фиксиран седмичен интервал при доза 50 IU/kg, и индивидуализиран интервал при 100 IU/kg, започващ на всеки 10 дни) спрямо тази на лечение при нужда. В проучването са включени общо 123 лекувани преди това пациенти от мъжки пол (на възраст от 12 до 71 години) с тежка хемофилия В ($\leq 2\%$ активност на ендогенния FIX). Всички пациенти са получили лечение с ALPROLIX и са проследени до 77 седмици.

От 123 пациенти, които са завършили проучване I, 93 са включени в проучване III (разширено проучване) с медиана на общото време на проследяване 6,5 години.

Трябва да се отбележи, че честотата на кървене на годишна база (Annualised Bleeding Rates, ABR) не е сравнима между различните концентрации на фактора и между различните клинични проучвания.

Профилактика с фиксиран седмичен интервал и с индивидуализиран интервал

Медианата на седмичната доза за пациентите в рамото с фиксиран седмичен интервал е била 45,17 IU/kg (интерквартилен диапазон (interquartile range, IQR) 38,1-53,7) в проучване I. Съответната медиана на ABR при пациенти оценени по отношение на ефикасност е била 2,95 (IQR: 1,01-4,35) и е останала подобна по време на цялото проучване III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). Пациентите са имали спонтанно ставно кървене с медиана 0,38 (IQR: 0,00-1,43) в проучване III.

За пациентите в рамото с индивидуализиран интервал, медианата на интервала на прилагане е била 12,53 дни (IQR: 10,4-13,4) в проучване I. Съответната медиана на ABR е била 1,38 (IQR: 0,00-3,43) и е останала подобна по време на цялото проучване III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Интервалите на прилагане и усвояването на фактора са останали подобни в проучване III (разширеното проучване), в сравнение с проучване I, и за двете профилактични схеми.

Не е имало епизоди на кървене при 42% от пациентите, докато са били на индивидуализирана профилактика, и при 23,0% от пациентите, докато са били на ежеседмична профилактика. Процентът на пациентите с ≥ 1 таргетна става на изходно ниво е бил по-нисък при профилактиката с индивидуализиран интервал, отколкото при ежеседмичната профилактика (съответно 27,6% и 57,1%).

Лечение на кървене

От 636 събития на кървене, наблюдавани по време на проучване I, 90,4% са били овладени с 1 инжекция и общо 97,3% - с 2 или по-малко инжекции. Медианата на средната доза за инжекция за лечение на епизод на кървене е била 46,07 (IQR: 32,86-57,03) IU/kg. Медианата на общата доза за лечение на епизод на кървене е била 51,47 IU/kg (IQR: 35,21-61,73) в рамото за ежеседмична профилактика, 49,62 IU/kg (IQR: 35,71-94,82) в рамото за профилактика с индивидуализиран интервал и 46,58 IU/kg (IQR: 33,33-59,41) в рамото на лечение при нужда.

Периоперативно лечение (хирургична профилактика)

В проучване I и проучване III са извършени и оценени общо 35 големи хирургични интервенции при 22 пациенти (21 възрастни и юноши и 1 педиатричен пациент <12-годишна възраст). От 35 големи операции, при 28 операции (80,0%) е била необходима еднократна предоперативна доза, за да се поддържа хемостазата по време на операцията. Медианата на средната доза за инжекция за поддържане на хемостаза по време на операцията е била 94,7 IU/kg (диапазон: 49 до 152 IU/kg). Общата доза в деня на операцията е била в диапазон от 49 до 341 IU/kg, а общата дневна доза в 14-дневния периоперативен период е вариала от 60 до 1 947 IU/kg.

Хемостатичният отговор е бил оценен като отличен или добър при 100% от големите хирургични интервенции.

Педиатрична популация

В проучване II са били включени общо 30 лекувани преди това педиатрични пациенти от мъжки пол с тежка хемофилия B ($\leq 2\%$ активност на ендогенен FIX). Пациентите са били на възраст под 12 години (15 са били на възраст <6 години и 15 са били на възраст 6 до <12 години). Всички пациенти са получили лечение с ALPROLIX и са проследени до 52 седмици.

Всичките 30 пациенти са били лекувани с ALPROLIX с профилактична схема на прилагане, започваща с 50-60 IU/kg на всеки 7 дни, с коригиране на дозата до максимум 100 IU/kg, и интервал на прилагане до минимум един път седмично и максимум два пъти седмично. От 30 пациенти, завършили проучване II, 27 са се включили в проучване III (разширеното проучване). Медианата на времето в проучване II + III е била 2,88 години, а медианата на дните с експозиция е била 166.

В проучване IV са били включени 33 нелекувани преди това педиатрични пациенти (PUPs) с тежка хемофилия B ($\leq 2\%$ активност на ендогенен FIX). Медианата на възрастта при включване в проучването е била 0,6 години (диапазон 0,08 до 2 години). 78,8% от участниците са били на възраст под 1 година. Медианата на общия брой седмици на лечение с ALPROLIX е била 83,01 (диапазон 6,7 до 226,7 седмици), а медианата на общия брой дни с експозиция е 76 дни (диапазон 1 до 137 дни).

Индивидуализирана схема за профилактика

В проучване II медианата на средната седмична доза ALPROLIX е била 59,40 IU/kg (интерквартилен диапазон 52,95 до 64,78 IU/kg) за пациенти на възраст <6 години и 57,78 IU/kg (интерквартилен диапазон 51,67 до 65,01 IU/kg) за пациенти на възраст 6 до <12 години. Медианата на общия интервал на прилагане е била 6,99 дни (интерквартилен диапазон, 6,94 до 7,03), без разлика в медианата на интервала на прилагане между възрастовите кохорти. С изключение на един пациент, чиято последна предписана доза е била 100 IU/kg на 5 дни, предписаните дози на останалите 29 пациенти са били до 70 IU/kg на 7 дни. Не е имало периоди на кървене при 33% от педиатричните пациенти. Интервалите на прилагане и усвояването на фактора са останали подобни в проучване III, в сравнение с проучване II.

Медианата на годишната честота на кървене при оценките за ефикасност пациенти на възраст <12 години е била 1,97 (интерквартилен диапазон 0,00 до 3,13) в проучване II и е останала подобна по време на цялото проучване III (разширеното проучване).

При PUPs (проучване IV) медианата на средната седмична доза ALPROLIX е била 57,96 IU/kg (интерквартилен диапазон 52,45 до 65,06 IU/kg), а медианата на средния интервал на прилагане е била 7 дни (интерквартилен диапазон 6,95 до 7,12 дни). Интервалите на прилагане и усвояването на фактора са останали подобни в проучване IV, в сравнение с проучвания II и III. При PUPs, получаващи профилактично лечение, 8 (28,6%) от участниците са имали епизоди на кървене. Медианата на общата ABR при участници с профилактична схема на лечение е била 1,24 (интерквартилен диапазон 0,0 до 2,49).

Лечение на епизоди на кървене

От 60 събития на кървене, наблюдавани по време на проучване II, 75% са били овладени с 1 инжекция и общо 91,7% от епизодите на кървене - с 2 или по-малко инжекции. Медианата на средната доза на инжекция за лечение на епизод на кървене е била 63,51 (интерквартилен диапазон 48,92 до 99,44) IU/kg. Медианата на общата доза за лечение на епизод на кървене е била 68,22 IU/kg (интерквартилен диапазон 50,89 до 126,19).

От 58-те събития на кървене, наблюдавани при PUPs, получаващи профилактично лечение в проучване IV, 87,9% са били овладени с 1 инжекция и общо 96,6% от епизодите на кървене - с 2 или по-малко инжекции. Медианата на средната доза на инжекция за лечение на епизод на кървене е била 71,92 IU/kg (интерквартилен диапазон 52,45 до 100,81 IU/kg). Медианата на общата доза за лечение на епизод на кървене е била 78,74 IU/kg (интерквартилен диапазон 53,57 до 104,90 IU/kg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания с ALPROLIX са били проведени при лекувани преди това пациенти с тежка хемофилия В. Данните, представени в тази точка, са получени с използване на едноетапен коагулационни тест с aPTT реагент на основата на силициев диоксид, калибриран спрямо стандартите за фактор IX в плазмата.

Фармакокинетичните свойства са оценени при 22 пациенти (≥ 19 години), получаващи ALPROLIX (rFIXFc). След период на очистване най-малко 120 часа (5 дни), пациентите са получили единична доза от 50 IU/kg. Взети са проби за определяне на фармакокинетичните свойства преди прилагане на дозата и след това - в 11 времеви точки до 240 часа (10 дни) след прилагане на дозата.

Фармакокинетичните показатели при некомпартиментния анализ след прилагане на дозата от 50 IU/kg ALPROLIX са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Фармакокинетични показатели на ALPROLIX (доза 50 IU/kg)

Фармакокинетични показатели ¹	ALPROLIX (95% ДИ)
	N=22
Инкрементно възстановяване (IU/dl на IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Доза (IU*ч/dl на IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/ч/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (ч)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (ч) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (ч) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (ч)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Време до 1% (дни) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Фармакокинетичните показатели са представени като средни геометрични стойности (95% ДИ)

² Тези фармакокинетични показатели са получени от компартиментния анализ

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; C_{max} = максимална активност; AUC = площ под кривата активност на FIX/време; t_{1/2} = терминален полуживот; t_{1/2α} = полуживот на разпределение; t_{1/2β} = елиминационен полуживот; CL = клирънс; V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние; MRT = средно време на престой.

Елиминационният полуживот (82 часа) се повлиява от Fc региона, за който при животински модели е показано, че е медиран от цикличните пътища на неонаталните Fc рецептори.

Разработен е популационен фармакокинетичен модел въз основа на данните за активността на FIX от 161 участници от всички възрасти (2 до 76-годишна възраст) с тегло между 12,5 kg до 186,7 kg в три клинични проучвания (12 пациенти в проучване фаза 1/2a, 123 пациенти в проучване I и 26 пациенти в проучване II). Изчисленият клирънс (CL) за типичен възрастен с тегло 70 kg е 2,30 dl/h и обемът на разпределение в стационарно състояние е съответно 194,8 dl. Наблюдаваният

профил на средно (SD) време на активност след приложение на единична доза ALPROLIX при пациенти с тежка хемофилия В е показан по-долу (вж. Таблица 4).

Таблица 4: Наблюдавана средна (SD) активност на FIX [IU/dl] след приложение на единична доза ALPROLIX¹ (rFIXFc) при пациенти ≥ 12 -годишна възраст

Доза (IU/kg)	10 мин	1 ч	3 ч	6 ч	24 ч	48 ч	96 ч	144 ч	168 ч	192 ч	240 ч	288 ч
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)

¹ Вижте точка 4.2; NA: няма налични данни

Педиатрична популация

Фармакокинетичните показатели на ALPROLIX са определени при юноши в проучване I (проби за определяне на фармакокинетичните свойства са взети преди прилагане на дозата, последвано от оценяване в множество времеви точки до 336 часа (14 дни) след прилагане на дозата) и при деца в проучване II (проби за определяне на фармакокинетичните свойства са взети преди прилагане на дозата, последвано от оценяване в 7 времеви точки до 168 часа (7 дни) след прилагане на дозата). В Таблица 5 са представени фармакокинетичните показатели, изчислени от педиатричните данни от 35 пациенти под 18-годишна възраст.

Таблица 5: Сравнение на ФК показатели на ALPROLIX (rFIXFc) по възрастови групи

ФК показатели ¹	Проучване II		Проучване I
	<6 години (2, 4)	6 до <12 години (6, 10)	12 до <18 години (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dl на IU/kg)	0,5989 (0,5152, 0,6752)	0,7170 (0,6115, 0,8407)	0,8470 (0,6767, 1,0600)
AUC/Доза (IU*ч/dl kd IU/kg)	22,71 (20,32, 25,38)	28,53 (24,47, 33,27)	29,50 (25,13, 34,63)
t _{1/2} (ч)	66,49 (55,86, 79,14)	70,34 (60,95, 81,17)	82,22 (72,30, 93,50)
MRT (ч)	83,65 (71,76, 97,51)	82,46 (72,65, 93,60)	93,46 (81,77, 106,81)
CL (ml/ч/kg)	4,365 (3,901, 4,885)	3,505 (3,006, 4,087)	3,390 (2,888, 3,979)
V _{ss} (ml/kg)	365,1 (316,2, 421,6)	289,0 (236,7, 352,9)	316,8 (267,4, 375,5)

¹ ФК показатели, получени от еднокомпартиментен анализ са представени като средни геометрични стойности (95% ДИ)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; IR = инкрементно възстановяване; AUC = площ под кривата активност на FIX/време; t_{1/2} = терминален полуживот; MRT = средно време на престой; CL = клирънс V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на теста за тромбогенност при зайци (модел на стаза на Wessler) и проучванията за токсичност при многократно прилагане (които са включвали оценяване на локална токсичност, мъжки репродуктивни органи и

электрокардиографски показатели) при плъхове и маймуни. Не са провеждани проучвания за изследване на генотоксичност, карциногенност, репродуктивна токсичност или токсичност за ембрио-феталното развитие. В проучване за преминаване през плацентата е доказано, че ефтренонаког алфа (rFIXFc) преминава в малки количества през плацентата при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза

Хистидин

Манитол

Полисорбат 20

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Разтворител

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използва само предоставеният инфузионен набор, тъй като е възможно лечението да се окаже неуспешно вследствие на адсорбция на коагулационен фактор IX по вътрешните повърхности на някои инжекционни пособия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

В рамките на срока на годност продуктът може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период, не по-дълъг от 6 месеца. Датата, на която продуктът се изважда от хладилника, трябва да се запише на картонената опаковка. След съхранение на стайна температура продуктът не може да се върне в хладилника. Продуктът не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, отпечатан на флакона, или шест месеца след изваждане на картонената опаковка от хладилника, което настъпи по-рано.

След разтваряне

Химична и физична стабилност е доказана за 6 часа, когато се съхранява на стайна температура (до 30°C). Ако продуктът не се използва в рамките на 6 часа, той трябва да се изхвърли. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разтваряне. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Предпазвайте продукта от директна слънчева светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение

Всяка опаковка съдържа:

- прах във флакон от стъкло тип 1, със запушалка от хлоробутилова гума
- 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1, с бутало от хлоробутилова гума
- стъбло на буталото
- стерилен адаптер за флакон, за разтваряне
- стерилен инфузионен набор
- тампон(и) със спирт
- пластир(и)
- марля(и)

Опаковка по 1.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът за инжекция във всеки флакон трябва да се разтвори с предоставения разтворител (разтвор на натриев хлорид) от предварително напълнената спринцовка с помощта на стерилния адаптер за флакон, за разтваряне.

Флаконът трябва да се завърти внимателно до разтварянето на цялото количество прах.

Разтворът трябва да бъде прозрачен до леко опалесцентен и безцветен. Разтвореният лекарствен продукт трябва да се огледа за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Разтвори, които са мътни или имат утайка, не трябва да се използват.

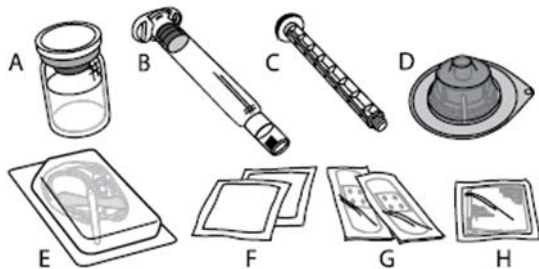
Този продукт е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за приготвяне и приложение

Процедурата по-долу описва приготвянето и приложението на ALPROLIX.

ALPROLIX се прилага като интравенозна (i.v.) инжекция след разтваряне на праха за инжекция с разтворителя, предоставен в предварително напълнената спринцовка. Опаковката на ALPROLIX съдържа:



- A) 1 флакон с прах
- B) 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка
- C) 1 стъбло на буталото
- D) 1 адаптер за флакон
- E) 1 инфузионен набор
- F) 2 тампона със спирт
- G) 2 лепенки
- H) 1 марля

ALPROLIX не трябва да се смесва с други инжекционни или инфузионни разтвори.

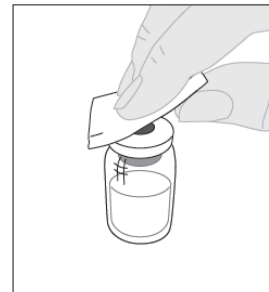
Измийте ръцете си, преди да отворите опаковката.

Приготвяне:

1. Проверете името и активността, посочени върху опаковката, за да се уверите, че тя съдържа правилното лекарство. Проверете срока на годност върху картонената опаковка на ALPROLIX. Не използвайте лекарството, ако срокът на годност е изтекъл.
2. Ако ALPROLIX е съхраняван в хладилник, оставете флакона с ALPROLIX (A) и спринцовката с разтворител (B) да достигнат стайна температура преди употреба. Не използвайте външно нагриване.
3. Поставете флакона на чиста равна повърхност. Отстранете пластмасовото отчупващо се капаче от флакона.

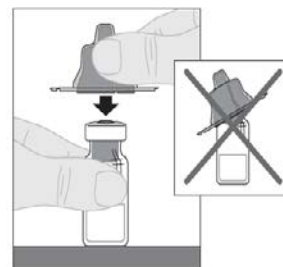


4. Избършете горната част на флакона с един от тампоните със спирт (F) от опаковката и оставете да изсъхне на въздух. Не докосвайте горната част на флакона и не допускате нищо друго да се докосва до нея, след като е била изчистена.

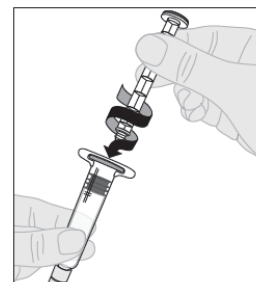


5. Отлепете предпазното хартиено покритие на прозрачния пластмасов адаптер за флакон (D). Не отделяйте адаптера от предпазната му капачка. Не докосвайте вътрешната страна на опаковката с адаптер за флакон.

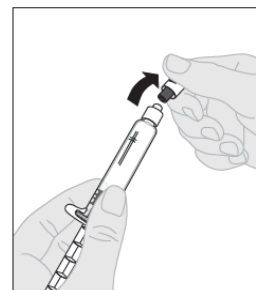
6. Поставете флакона върху равна повърхност. Без да вадите адаптера за флакон от предпазната му капачка го поставете точно върху горната част на флакона. Натиснете силно, докато адаптерът щракне на място върху флакона, а шипът на адаптера проникне през запушалката на флакона.



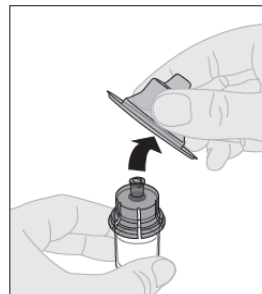
7. Прикрепете стъблото на буталото (C) към спринцовката с разтворител, като поставите върха на стъблото на буталото в отвора на буталото в спринцовката. Завъртете добре стъблото на буталото по посока на часовниковата стрелка, докато се закрепи стабилно за буталото в спринцовката.



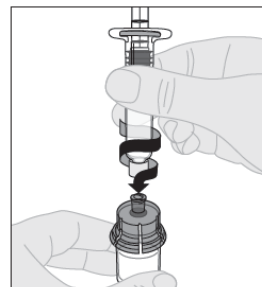
8. Отчупете бялата пластмасова защитена от отваряне капачка от спринцовката с разтворител, като прегънете перфорираната капачка, докато се отчупи. Оставете капачката настрана, като я поставите с горната част надолу върху равна повърхност. Не докосвайте вътрешната страна на капачката или върха на спринцовката.



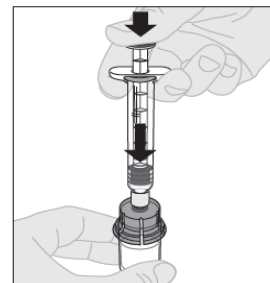
9. Отстранете предпазната капачка от адаптера и я изхвърлете.



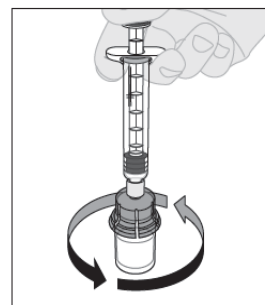
10. Свържете спринцовката с разтворител към адаптера за флакон, като поставите върха на спринцовката в отвора на адаптера. Натиснете силно и завъртете спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато се свърже стабилно.



11. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате цялото количество разтворител във флакона с ALPROLIX.



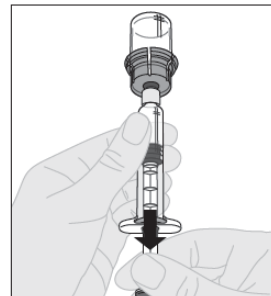
12. Докато спринцовката все още е свързана с адаптера и буталото е натиснато надолу, завъртете внимателно флакона, докато прахът се разтвори. Не разклащайте.



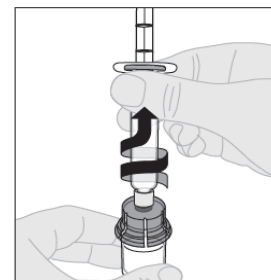
13. Готовият разтвор трябва да се огледа преди приложение. Разтворът трябва да изглежда прозрачен до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен. Не използвайте разтвора, ако е мътен или съдържа видими частици.

14. След като се уверите, че буталото на спринцовката все още е натиснато докрай, обърнете флакона. Издърпайте бавно буталото, за да изтеглите обратно в спринцовката цялото количество разтвор през адаптера за флакон.

Забележка: Ако използвате повече от един флакон ALPROLIX на инжекция, всеки флакон трябва да се приготви отделно в съответствие с предходните инструкции (стъпки от 1 до 13), а спринцовката с разтворител трябва да се отдели като адаптерът за флакон остане на място. За да се изтегли обратно приготвеното съдържание от всеки от отделните флакони, може да се използва една голяма луер лок спринцовка.



15. Отделете спринцовката от адаптера за флакон, като внимателно изтеглите и завъртите флакона обратно на часовниковата стрелка.



16. Изхвърлете флакона и адаптера.

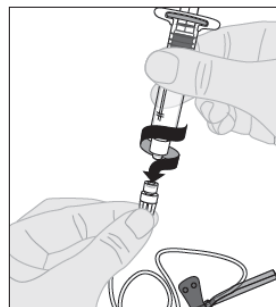
Забележка: Ако разтворът няма да се използва веднага, капачката на спринцовката трябва внимателно да се постави отново на върха на спринцовката. Не докосвайте върха на спринцовката или вътрешната страна на капачката.

След приготвяне ALPROLIX може да се съхранява на стайна температура до 6 часа преди приложение. След това време приготвеният разтвор на ALPROLIX трябва да се изхвърли. Да се пази от директна слънчева светлина.

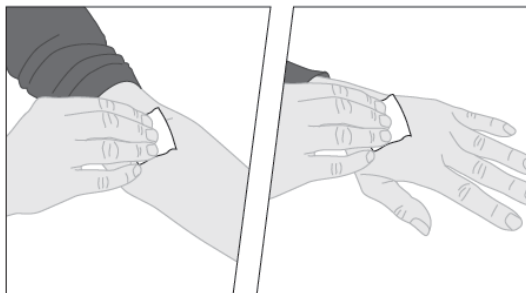
Прилагане (интравенозна инжекция):

ALPROLIX трябва да се прилага с помощта на предоставената в тази опаковка инжекционен набор (E).

1. Отворете опаковката на инжекционния набор и махнете капачката от края на тръбичката. Прикрепете спринцовката с приготвения разтвор ALPROLIX към края на тръбичката на инжекционния набор като завъртите по посока на часовниковата стрелка.



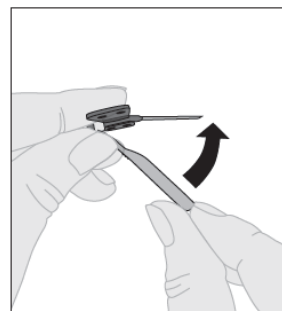
2. Ако е необходимо, поставете турникет и подгответе мястото на инжектиране, като почистите добре кожата с другия тампон със спирт, предоставен в опаковката.



3. Отстранете въздуха в тръбичката на инжекционния набор, като бавно натиснете буталото, докато течността достигне иглата на инжекционния набор. Не изтласквайте разтвор през иглата. Отстранете прозрачното пластмасово предпазно капаче от иглата.

4. Въведете иглата на инжекционния набор във вена, според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра, и махнете турникета. Ако предпочитате, можете да използвате една от лепенките (G), предоставени в опаковката, за да фиксирате пластмасовите крилца на иглата на мястото на инжектиране. Приготвеният продукт трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Вашият лекар може да промени препоръчителната скорост на инжектиране, за да направи приложението по-комфортно за Вас.

5. След като приключите с инжектирането и извадите иглата, трябва да прегънете предпазителя на иглата и да го притиснете така, че да щракне върху иглата.



6. Моля, изхвърлете използваната игла, неизползваният разтвор, спринцовката и празният флакон по безопасен начин в подходящ контейнер за медицински отпадъци, тъй като тези материали могат да наранят други хора, ако не се изхвърлят правилно. Не използвайте повторно материалите.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 май 2016 г.
Дата на последно подновяване: 11 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ефтренонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Прах: 250 IU ефтренонаког алфа (прибл. 50 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах:

захароза, хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител:

натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 набор за инфузия, 2 тампона със спирт, 2 пластира, 1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне

Преди употреба прочетете листовката.

При сканиране на QR кода със смартфон или през уебсайта може да се види видео с инструкции за приготвянето и приложението на ALPROLIX.

Да се включи QR код + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 6 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 6 месеца. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1098/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ALPROLIX 250

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALPROLIX 250 IU прах за инжекция

ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ефтренонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Прах: 500 IU ефтренонаког алфа (прибл. 100 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах:

захароза, хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител:

натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 набор за инфузия, 2 тампона със спирт, 2 пластира, 1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне
Преди употреба прочетете листовката.

При сканиране на QR кода със смартфон или през уебсайта може да се види видео с инструкции за приготвянето и приложението на ALPROLIX.

Да се включи QR код + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 6 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 6 месеца. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1098/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ALPROLIX 500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALPROLIX 500 IU прах за инжекция

ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 IU

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ефтренонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Прах: 1000 IU ефтренонаког алфа (прибл. 200 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах:

захароза, хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител:

натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 набор за инфузия, 2 тампона със спирт, 2 пластира, 1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне

Преди употреба прочетете листовката.

При сканиране на QR кода със смартфон или през уебсайта може да се види видео с инструкции за приготвянето и приложението на ALPROLIX.

Да се включи QR код + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 6 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 6 месеца. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1098/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ALPROLIX 1000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALPROLIX 1000 IU прах за инжекция

ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1000 IU

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ефтренаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Прах: 2000 IU ефтренаког алфа (прибл. 400 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах:

захароза, хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител:

натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 набор за инфузия, 2 тампона със спирт, 2 пластира, 1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне

Преди употреба прочетете листовката.

При сканиране на QR кода със смартфон или през уебсайта може да се види видео с инструкции за приготвянето и приложението на ALPROLIX.

Да се включи QR код + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 6 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 6 месеца. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1098/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ALPROLIX 2000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALPROLIX 2000 IU прах за инжекция

ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2000 IU

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ефтренонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Прах: 3000 IU ефтренонаког алфа (прибл. 600 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах:

захароза, хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител:

натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 набор за инфузия, 2 тампона със спирт, 2 пластира, 1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне

Преди употреба прочетете листовката.

При сканиране на QR кода със смартфон или през уебсайта може да се види видео с инструкции за приготвянето и приложението на ALPROLIX.

Да се включи QR код + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 6 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 6 месеца. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1098/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ALPROLIX 3000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALPROLIX 3000 IU прах за инжекция

ефтренонаког алфа
рекомбинантен коагулационен фактор IX
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3000 IU

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за ALPROLIX
натриев хлорид
вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ALPROLIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ALPROLIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ефтренонаког алфа (eftrenonacog alfa) (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ALPROLIX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ALPROLIX
3. Как да използвате ALPROLIX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ALPROLIX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за приготвяне и приложение

1. Какво представлява ALPROLIX и за какво се използва

ALPROLIX съдържа активното вещество ефтренонаког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин. Фактор IX е протеин, произвеждан естествено в организма, необходим, за да може кръвта да образува съсиреци и кръвенето да спира.

ALPROLIX е лекарство, което се използва за лечение и профилактика на кръвене във всички възрастови групи пациенти с хемофилия В (наследствено нарушение на кръвосъсирването, причинено от недостиг на фактор IX).

ALPROLIX се приготвя посредством рекомбинантна технология без добавяне на никакви компоненти от човешки или животински произход в производствения процес.

Как действа ALPROLIX

При пациенти с хемофилия В, фактор IX липсва или не функционира добре. Това лекарство се използва за заместване на липсващия или недостатъчен фактор IX. ALPROLIX повишава нивото на фактор IX в кръвта и временно коригира склонността към кървене. Fc фузионният протеин в това лекарство удължава времето на действие на лекарството.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ALPROLIX

Не използвайте ALPROLIX

- ако сте алергични към ефтренонаког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате ALPROLIX.

- Съществува малък риск да получите анафилактична реакция (тежка, внезапна алергична реакция) към ALPROLIX. Признаците на алергичните реакции може да включват сърбеж по цялото тяло, уртикария, стягане в гърдите, затруднено дишане и ниско кръвно налягане. Ако настъпи някой от тези симптоми, прекратете веднага инжектирането и се свържете с Вашия лекар. Поради риска от алергични реакции при употреба на фактор IX, приложението на ALPROLIX първите няколко пъти трябва да се извършва под лекарско наблюдение, там където могат да бъдат осигурени подходящи медицински грижи в случай на алергични реакции.
- Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че кървенето Ви не е под контрол с дозата, която получавате, тъй като за това може да има няколко причини. Например образуването на антитела (известни и като инхибитори) към фактор IX е известно усложнение, което може да възникне по време на лечение на хемофилия В. Антителата пречат на лекарството да действа добре. Това ще бъде проверено от Вашия лекар. Не увеличавайте общата доза ALPROLIX, за да контролирате кървенето си, без да сте говорили с Вашия лекар.

Пациенти с инхибитори на фактор IX може да са с повишен риск от анафилаксия по време на бъдещо лечение с фактор IX. Ето защо, ако получите алергични реакции, като тези, описани по-горе, трябва да бъдете изследвани за наличие на инхибитори.

Съдържащите фактор IX продукти могат да увеличат риска от образуване на нежелани кръвни съсиреци, особено ако имате рискови фактори за това. Симптоми на възможен нежелан кръвен съсирек могат да включват: болка и/или болезненост по продължение на вена, неочаквано подуване на ръка или крак, или внезапен задух, или затруднено дишане.

Сърдечносъдови събития

Ако Ви е казано, че имате сърдечно заболяване или сте с риск от сърдечно заболяване, внимавайте особено много, когато използвате фактор IX, и се консултирайте с Вашия лекар.

Усложнения, свързани с катетър

Ако Ви е необходим централен венозен катетър (ЦВК), трябва да се има предвид рискът от усложнения, свързани с ЦВК, включително локални инфекции, наличие на бактерии в кръвта и кръвни съсиреци на мястото на катетъра.

Документиране

Строго се препоръчва всеки път, когато се прилага ALPROLIX, името и партидният номер на продукта да се записват.

Други лекарства и ALPROLIX

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ALPROLIX не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

ALPROLIX съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol/l натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. При лечение с повече от един флакон трябва да се вземе предвид общото съдържание на натрий.

3. Как да използвате ALPROLIX

Лечението с ALPROLIX ще бъде започнато от лекар, който има опит в грижата за пациенти с хемофилия. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар (вижте точка 7). Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ALPROLIX се прилага като инжекция във вена. Вие или някой друг може да го приложи след като получи подходящо обучение. Вашият лекар ще вземе решение за дозата (в международни единици или "IU"), която ще Ви бъде прилагана. Дозата ще зависи от индивидуалните Ви нужди от фактор IX- заместваща терапия и от това дали продуктът се използва за профилактика или за лечение на кървене. Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че кървенето Ви не е под контрол с дозата, която получавате.

Колко често се нуждаете от инжекция ще зависи от това колко добре действа лекарството при Вас. Вашият лекар ще проведе подходящи лабораторни изследвания, за да се увери, че имате достатъчни нива на фактор IX в кръвта си.

Лечение на кървене

Дозата ALPROLIX се изчислява в зависимост от телесното Ви тегло и нивата на фактор IX, които трябва да се постигнат. Целевите нива на фактор IX ще зависят от тежестта и мястото на кървене.

Профилактика на кървене

Ако използвате ALPROLIX за профилактика на кървене, Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас.

Обичайната доза ALPROLIX е 50 IU на килограм телесно тегло, прилагана един път седмично или 100 IU на килограм телесно тегло, прилагана един път на 10 дни. Дозата или интервалът може да се коригират от Вашия лекар. При някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали на прилагане или по-високи дози.

Употреба при деца и юноши

ALPROLIX може да се използва при деца и юноши на всякаква възраст. При деца под 12-годишна възраст може да са нужни по-високи дози или по-чести инжекции и обичайната доза е 50 до 60 IU на килограм телесно тегло, прилагани един път на 7 дни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ALPROLIX

Кажете на Вашия лекар възможно най-скоро. Трябва винаги да използвате ALPROLIX точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате ALPROLIX

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приложете Вашата доза веднага щом се сетите и след това продължете по обичайната схема на прилагане. Ако не сте сигурни какво да правите, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на ALPROLIX

Не спирайте употребата на ALPROLIX, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако спрете да използвате ALPROLIX, може вече да не сте защитени от кървене или налично в момента кървене може да не спре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако възникнат тежки, внезапни алергични реакции (анафилактична реакция), инжектирането трябва веднага да се прекрати. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, ако усетите някой от следните симптоми на алергични реакции: подуване на лицето, обрив, сърбеж по цялото тяло, уртикария, стягане в гърдите, затруднено дишане, парене и смъдене на мястото на инжектиране, втрисане, зачервяване, главоболие, общо неразположение, гадене, неспокойствие, ускорен пулс и ниско кръвно налягане.

При деца, нелекувани преди това с лекарство, съдържащи фактор IX, е възможно често (при до 1 на 10 пациенти) да се образуват инхибитори (вижте точка 2). Ако това се случи, лекарството може да спре да действа както трябва и Вашето дете може да получи упорито кървене. Ако това се случи, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар.

При това лекарство могат да възникнат следните нежелани реакции:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души): главоболие, скованост или изтръпване на устата, болка в кръста и в хълбока (страничната част на тялото, от ребрата до ханша) с кръв в урината (обструктивна уропатия) и зачервяване на мястото на инжектиране. Деца, нелекувани преди това с лекарства, съдържащи фактор IX: инхибитори на фактор IX, свръхчувствителност.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души): замаяност, лош дъх, чувство на умора, болка на мястото на инжектиране, ускорен пулс, кръв в урината (хематурия), болка в кръста и хълбока (бъбречна колика), ниско кръвно налягане и понижен апетит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ALPROLIX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Не използвайте това лекарство, ако е съхранявано на стайна температура за повече от 6 месеца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Има възможност ALPROLIX да се съхранява на стайна температура (до 30°C) за еднократен период не повече от 6 месеца. Моля, запишете на картонената опаковка датата, на която ALPROLIX е извадена от хладилника и е оставена на стайна температура. След съхранение на стайна температура продуктът не трябва да се поставя отново в хладилник.

След като сте приготвили ALPROLIX, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не можете да използвате приготвения разтвор незабавно, той трябва да се използва в рамките на 6 часа, когато се съхранява на стайна температура. Не слагайте разтвора в хладилник, след като го пригответе. Пазете разтвора от директна слънчева светлина.

Приготвеният разтвор трябва да бъде прозрачен до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или съдържа видими частици.

Този продукт е само за еднократна употреба.

Изхвърляйте неизползвания разтвор по подходящ начин. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ALPROLIX

Прах:

- Активното вещество е ефтренонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX, Fc фузионен протеин) Всеки флакон ALPROLIX номинално съдържа 250, 500, 1 000, 2 000 или 3 000 IU ефтренонаког алфа.
- Другите съставки са: захароза, хистидин, манитол, полисорбат 20, натриев хидроксид и хлороводородна киселина. Ако сте на диета с контролиран прием на натрий, вижте точка 2.

Разтворител:

5 ml натриев хлорид и вода за инжекции

Как изглежда ALPROLIX и какво съдържа опаковката

ALPROLIX се предоставя под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът е бял до почти бял прах или компактна маса. Разтворителят, предоставен за приготвяне на разтвора, е прозрачен, безцветен разтвор. След приготвяне разтворът е прозрачен до леко опалесцентен и безцветен.

Всяка опаковка ALPROLIX съдържа 1 флакон с прах, 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 стъбло на буталото, 1 адаптер за флакон, 1 инфузионен набор, 2 тампона със спирт, 2 лепенки и 1 марля.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

тел.: +46 8 697 20 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

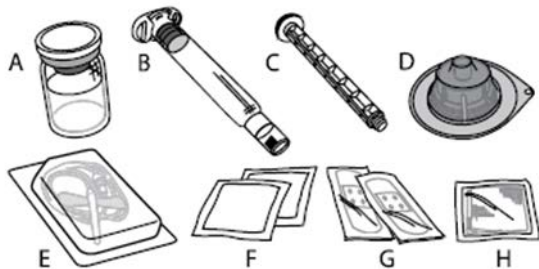
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Моля, обърнете листовката за точка 7. Инструкции за приготвяне и приложение.

7. Инструкции за приготвяне и приложение

Процедурата по-долу описва приготвянето и приложението на ALPROLIX.

ALPROLIX се прилага като интравенозна (i.v.) инжекция след разтваряне на праха за инжекция с разтворителя, предоставен в предварително напълнената спринцовка. Опаковката на ALPROLIX съдържа:



- A) 1 флакон с прах
- B) 5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка
- C) 1 стъбло на буталото
- D) 1 адаптер за флакон
- E) 1 инфузионен набор
- F) 2 тампона със спирт
- G) 2 лепенки
- H) 1 марля

ALPROLIX не трябва да се смесва с други инжекционни или инфузионни разтвори.

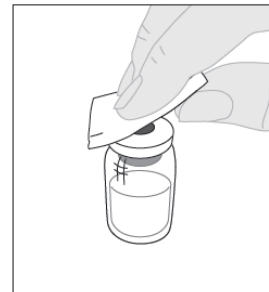
Измийте ръцете си, преди да отворите опаковката.

Приготвяне:

1. Проверете името и активността, посочени върху опаковката, за да се уверите, че тя съдържа правилното лекарство. Проверете срока на годност върху картонената опаковка на ALPROLIX. Не използвайте лекарството, ако срокът на годност е изтекъл.
2. Ако ALPROLIX е съхраняван в хладилник, оставете флакона с ALPROLIX (A) и спринцовката с разтворител (B) да достигнат стайна температура преди употреба. Не използвайте външно нагриване.
3. Поставете флакона на чиста равна повърхност. Отстранете пластмасовото отчупващо се капаче от флакона.

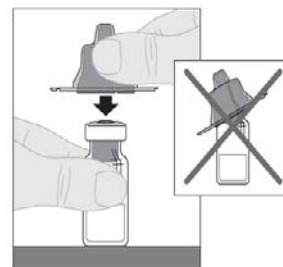


4. Избършете горната част на флакона с един от тампоните със спирт (F) от опаковката и оставете да изсъхне на въздух. Не докосвайте горната част на флакона и не допускайте нищо друго да се докосва до нея, след като е била изчистена.

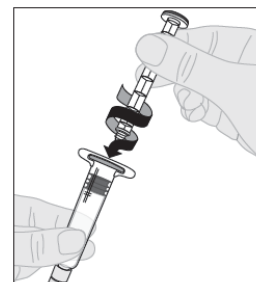


5. Отлепете предпазното хартиено покритие на прозрачния пластмасов адаптер за флакон (D). Не отделяйте адаптера от предпазната му капачка. Не докосвайте вътрешната страна на опаковката с адаптер за флакон.

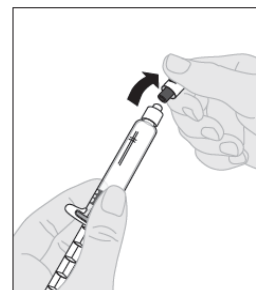
6. Поставете флакона върху равна повърхност. Без да вадите адаптера за флакон от предпазната му капачка го поставете точно върху горната част на флакона. Натиснете силно, докато адаптерът щракне на място върху флакона, а шипът на адаптера проникне през запушалката на флакона.



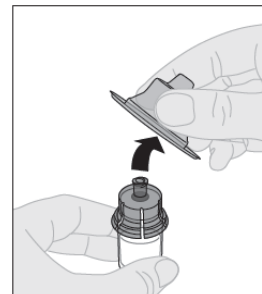
7. Прикрепете стъблото на буталото (C) към спринцовката с разтворител, като поставите върха на стъблото на буталото в отвора на буталото в спринцовката. Завъртете добре стъблото на буталото по посока на часовниковата стрелка, докато се закрепят стабилно за буталото в спринцовката.



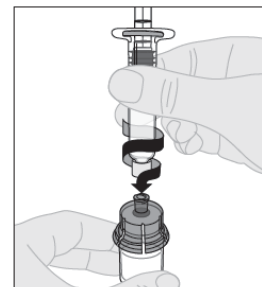
8. Отчупете бялата пластмасова защитена от отваряне капачка от спринцовката с разтворител, като прегънете перфорираната капачка, докато се отчупи. Оставете капачката настрана, като я поставите с горната част надолу върху равна повърхност. Не докосвайте вътрешната страна на капачката или върха на спринцовката.



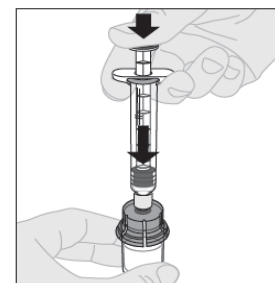
9. Отстранете предпазната капачка от адаптера и я изхвърлете.



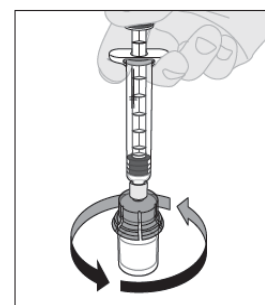
10. Свържете спринцовката с разтворител към адаптера за флакон, като поставите върха на спринцовката в отвора на адаптера. Натиснете силно и завъртете спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато се свърже стабилно.



11. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате цялото количество разтворител във флакона с ALPROLIX.



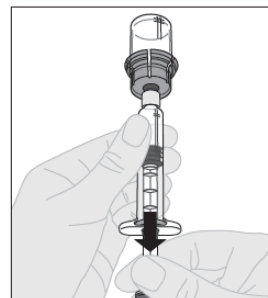
12. Докато спринцовката все още е свързана с адаптера и буталото е натиснато надолу, завъртете внимателно флакона, докато прахът се разтвори. Не разклащайте.



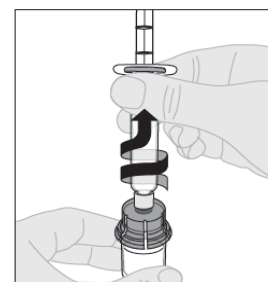
13. Готовият разтвор трябва да се огледа преди приложение. Разтворът трябва да изглежда прозрачен до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен. Не използвайте разтвора, ако е мътен или съдържа видими частици.

14. След като се уверите, че буталото на спринцовката все още е натиснато докрай, обърнете флакона. Издърпайте бавно буталото, за да изтеглите обратно в спринцовката цялото количество разтвор през адаптера за флакон.

Забележка: Ако използвате повече от един флакон ALPROLIX на инжекция, всеки флакон трябва да се приготви отделно в съответствие с предходните инструкции (стъпки от 1 до 13), а спринцовката с разтворител трябва да се отдели като адаптерът за флакон остане на място. За да се изтегли обратно приготвеното съдържание от всеки от отделните флакони, може да се използва една голяма луер лок спринцовка.



15. Отделете спринцовката от адаптера за флакон, като внимателно изтеглите и завъртите флакона обратно на часовниковата стрелка.



16. Изхвърлете флакона и адаптера.

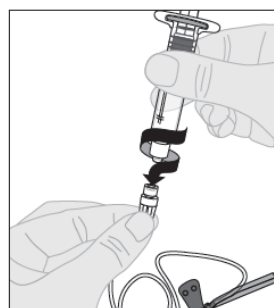
Забележка: Ако разтворът няма да се използва веднага, капачката на спринцовката трябва внимателно да се постави отново на върха на спринцовката. Не докосвайте върха на спринцовката или вътрешната страна на капачката.

След приготвяне ALPROLIX може да се съхранява на стайна температура до 6 часа преди приложение. След това време приготвеният разтвор на ALPROLIX трябва да се изхвърли. Да се пази от директна слънчева светлина.

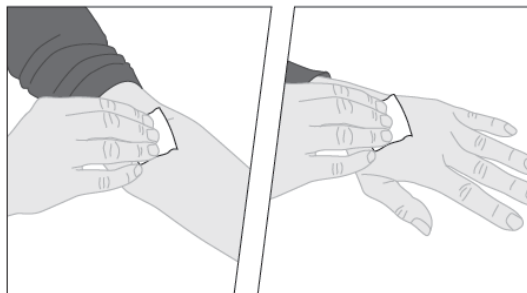
Прилагане (интравенозна инжекция):

ALPROLIX трябва да се прилага с помощта на предоставената в тази опаковка инжекционен набор (E).

1. Отворете опаковката на инжекционния набор и махнете капачката от края на тръбичката. Прикрепете спринцовката с приготвения разтвор ALPROLIX към края на тръбичката на инжекционния набор като завъртите по посока на часовниковата стрелка.



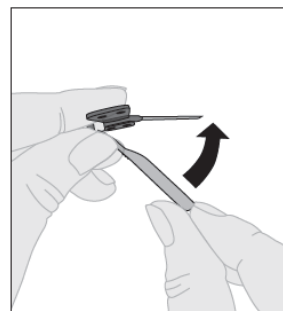
2. Ако е необходимо, поставете турникет и подгответе мястото на инжектиране, като почистите добре кожата с другия тампон със спирт, предоставен в опаковката.



3. Отстранете въздуха в тръбичката на инжекционния набор, като бавно натиснете буталото, докато течността достигне иглата на инжекционния набор. Не изтласквайте разтвор през иглата. Отстранете прозрачното пластмасово предпазно капаче от иглата.

4. Въведете иглата на инжекционния набор във вена, според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра, и махнете турникета. Ако предпочитате, можете да използвате една от лепенките (G), предоставени в опаковката, за да фиксирате пластмасовите крилца на иглата на мястото на инжектиране. Приготвеният продукт трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Вашият лекар може да промени препоръчителната скорост на инжектиране, за да направи приложението по-комфортно за Вас.

5. След като приключите с инжектирането и извадите иглата, трябва да прегънете предпазителя на иглата и да го притиснете така, че да щракне върху иглата.



6. Моля, изхвърлете използваната игла, неизползваният разтвор, спринцовката и празният флакон по безопасен начин в подходящ контейнер за медицински отпадъци, тъй като тези материали могат да наранят други хора, ако не се изхвърлят правилно. Не използвайте повторно материалите.