

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IU eftrenonacog alfa. Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske ca. 50 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IU eftrenonacog alfa. Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske ca. 100 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IU eftrenonacog alfa. Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske ca. 200 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IU eftrenonacog alfa. Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske ca. 400 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3000 IU eftrenonacog alfa. Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske ca. 600 IU eftrenonacog alfa.

Styrken (internationale enheder IE/international units IU) bestemmes ved hjælp af den Europæiske Farmakopés 1-trins-koagulationstest i forhold til interne standarder, der refererer til WHO faktor IX-standard. Den specifikke aktivitet af ALPROLIX er 55-84 IU/mg protein.

Eftrenonacog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein (rFIXFc)) har 867 aminosyrer. Det er et faktorpræparat af høj renhed, fremstillet ved hjælp af dna-teknologi i en cellelinje fra en human embryonisk nyre (HEK) uden tilsætning af eksogene proteiner fra mennesker eller dyr i cellekulturen, oprensningen eller den endelige formulering.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
0,3 mmol (6,4 mg) natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Lyofiliseret hvidt til offwhite pulver.
Solvens: Klar til farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel).

ALPROLIX kan anvendes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Tidligere ubehandlede patienter

ALPROLIX' sikkerhed og virkning hos tidligere ubehandlede patienter er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Monitorering af behandlingen

Under behandlingen tilrådes passende bestemmelse af faktor IX-niveaue som guide for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne injektioner. Den enkelte patient kan have variationer i responset på faktor IX og udvise forskellige halveringstider og genfinding. Dosering baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige og overvægtige patienter. Især i tilfælde af større kirurgiske indgreb er det afgørende at monitorere substitutionsbehandlingen meget nøje ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor IX-aktivitet i plasma).

Når der anvendes en 1-trins-koagulationsanalyse baseret på *in vitro* tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse af faktor IX-aktiviteten i patientens blodprøver, kan resultaterne af faktor IX-aktiviteten i plasma påvirkes signifikant af både aPTT-reagenstypen og den referencestandard, der anvendes i analysen. Det er af speciel vigtighed ved skift af laboratorium og/eller reagens anvendt til analysen.

Målinger med en 1-trins-koagulationsanalyse, hvor der anvendes et kaolinbaseret aPTT-reagens, vil sandsynligvis føre til en for lav estimering af aktivitetsniveauet.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor IX-manglen, blødningsstedet og omfanget af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af administrerede enheder af rekombinant faktor IX Fc udtrykkes i internationale enheder (IU), som er relateret til den gældende WHO-standard for faktor IX-præparater. Faktor IX-aktiviteten i plasma

udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i IU (i forhold til en international standard for faktor IX i plasma).

En international enhed (IU) rekombinant faktor IX Fc-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den påkrævede dosis rekombinant faktor IX Fc er baseret på det empiriske fund, at 1 IU faktor IX pr. kg legemsvægt øger faktor IX-aktiviteten i plasma med 1 % af den normale aktivitet (IU/dl). Den påkrævede dosis bestemmes ved hjælp af den følgende formel:

$$\text{Påkrævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-stigning (\%)} \text{ (IU/dl)} \times \{ \text{den reciprokke værdi af observeret genfindning (IU/kg pr. IU/dl)} \}$$

Den mængde, som skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde. Hvis der er behov for en gentagen dosis for at kontrollere blødningen, skal ALPROLIX' langvarige halveringstid tages i betragtning (se pkt. 5.2). Tiden til maksimal aktivitet forventes ikke at være forsinket.

Såfremt de nedenfor anførte blødningsepisoder indtræffer, bør faktor IX-aktiviteten ikke falde til under det nedenfor angivne plasma-aktivitetsniveau (i % af normalværdien eller IU/dl) i den pågældende periode. Tabel 1 kan anvendes som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Tabel 1: Guide til ALPROLIX-dosering ved behandling af blødningsepisoder og ved kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/Type af kirurgisk indgreb	Nødvendigt faktor IX-niveau (%) (IU/dl)	Dosishyppighed (timer)/ Behandlingsvarighed (dage)
<u>Blødning</u>		
Tidlig hæmartrose, blødning i muskel eller mund	20-40	Injektionen gentages hver 48. time, indtil blødningsepisoden, indikeret ved smerter, er ophørt, eller heling er opnået.
Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Injektionen gentages hver 24. til 48. time, indtil smerter og akut funktionsnedsættelse er ophørt.
Livstruende blødninger	60-100	Injektionen gentages hver 8. til 24. time, indtil faren er ovre.
<u>Kirurgi</u>		
Mindre kirurgi, herunder tandudtrækning	30-60	Injektionen gentages efter 24 timer efter behov, indtil heling er opnået ¹ .
<u>Større kirurgi</u>	80-100 (præ- og postoperativt)	Injektionen gentages hver 8. til 24. time efter behov indtil tilstrækkelig sårheling, og derefter fortsættes behandling i mindst 7 dage for at opretholde en faktor IX-aktivitet på 30 % til 60 % (IU/dl).

¹ Hos nogle patienter og under visse omstændigheder kan doseringsintervallet forlænges op til 48 timer (se pkt. 5.2 for farmakokinetiske data).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødning er det anbefalede startprogram enten:

- 50 IU/kg én gang ugentligt, justér dosis på basis af individuelt respons, eller
- 100 IU/kg én gang hver 10. dag, justér intervallet på basis af individuelt respons. Nogle patienter, der er velkontrollerede på et behandlingsprogram med dosering én gang hver 10. dag, kan behandles med et interval på 14 dage eller længere.

Den højeste anbefalede profylaktiske dosis er 100 IU/kg.

Ældre population

Der er begrænset erfaring hos patienter ≥ 65 år.

Pædiatrisk population

Det kan være nødvendigt med højere eller hyppigere doser til børn under 12 år, og den anbefalede startdosis er 50-60 IU/kg hver 7. dag. For unge i alderen 12 år og derover er dosis anbefalingerne de samme som for voksne. Se pkt. 5.1 og 5.2.

Den højeste anbefalede profylaktiske dosis er 100 IU/kg.

Administration

Intravenøs anvendelse.

I tilfælde af selvadministration eller administration af en omsorgsperson er det nødvendigt med en passende træning.

ALPROLIX bør injiceres intravenøst i løbet af flere minutter. Administrationshastigheden bør fastlægges ud fra patientens komfortniveau, og den bør ikke overstige 10 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof (rekombinant human koagulationsfaktor IX og/eller Fc-domæne) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er blevet indberettet med ALPROLIX. Patienterne skal instrueres om omgående at afbryde anvendelsen af lægemidlet og kontakte lægen, hvis der opstår symptomer på overfølsomhedsreaktioner. Patienterne skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af anafylaktisk shock skal standardbehandling af shock iværksættes.

Inhibitorer

Efter gentagen behandling med humane koagulationsfaktor IX-præparater bør patienten overvåges for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), som skal kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) ved hjælp af passende biologisk testing.

Der har været litteraturreporter, som viste en korrelation mellem fremkomsten af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Derfor skal patienter, der oplever allergiske reaktioner, evalueres for tilstedeværelse af en inhibitor. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitorer kan have en øget risiko for anafylaksi ved en efterfølgende provokation med faktor IX.

Da der er en risiko for allergiske reaktioner med faktor IX-præparater, skal de indledende administrationer af faktor IX, i henhold til den behandlende læges bedømmelse, udføres under overvågning af en læge, hvor den korrekte behandling af allergiske reaktioner kan gives.

Tromboemboli

Da der er en potentiel risiko for tromboemboliske komplikationer med faktor IX-præparater, skal der iværksættes klinisk overvågning med passende biologisk testing for tidlige tegn på trombotisk og komsumptiv koagulopati, når præparatet administreres til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til spædbørn eller til patienter med risiko for trombotiske fænomener eller dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Fordelen ved behandling med ALPROLIX i disse situationer bør vejes op imod risikoen for disse komplikationer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med FIX øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriami og trombose på kateterstedet, overvejes.

Registrering af batchnummer

Det anbefales på det kraftigste, at præparatets navn og batchnummer registreres hver gang, ALPROLIX administreres til en patient, for at bibeholde en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

Overvejelser angående hjælpestoffer

Denne medicin indeholder 0,3 mmol (6,4 mg) natrium pr. hætteglas. Hvis patienten er på natrium- eller saltfattig diæt, skal der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem ALPROLIX og andre lægemidler. Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med ALPROLIX. Der blev udført en undersøgelse af overførsel via placenta hos mus (se pkt. 5.3). På grund af den sjældne forekomst af hæmofili B hos kvinder foreligger der ikke data angående anvendelse af faktor IX under graviditet og amning. Derfor bør faktor IX kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er absolut nødvendigt.

Fertilitet

Der foreligger ingen data angående fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsstudier med ALPROLIX hos dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ALPROLIX påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, rødme, generaliseret urticaria, hovedpine, urticaria, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde føre til svær anafylaksi (herunder shock). I nogle tilfælde blev disse reaktioner forværret til svær anafylaksi, og de opstod tidsmæssigt tæt på udviklingen af faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Nefrotisk syndrom er blevet rapporteret efter forsøg på induktion af immuntolerans hos patienter med hæmofili B og faktor IX-inhibitorer og tidligere allergisk reaktion.

Patienter med hæmofili B kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter administration af faktor IX-præparater, med en større risiko for præparater med lav renhed. Anvendelse af faktor IX-præparater med lavere renhed er blevet forbundet med myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venøs trombose og lungeemboli. Anvendelse af faktor IX med høj renhed er i sjældne tilfælde forbundet med tromboemboliske komplikationer.

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne i tabellen nedenfor blev observeret hos i alt 153 patienter med svær hæmofili B i kliniske fase III-studier og et forlængelsesstudie. Det totale antal eksponeringsdage var 17.080 med en median på 100 (interval 1-351) eksponeringsdage pr. person.

Tabel 2, som vises nedenfor, er opdelt i henhold til MedDRA-systemorganklasser (SOC og foretrukken term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret for ALPROLIX i kliniske studier

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighedskategori
Metabolisme og ernæring	Appetitløshed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed Dysgeusi	Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Oral paræstesi Dårlig ånde	Almindelig Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Obstruktiv uropati Hæmaturi Nyrekolik	Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Smerter på infusionsstedet	Ikke almindelig Ikke almindelig

Erfaring efter markedsføring

Der er blevet observeret udvikling af FIX-inhibitorer samt overfølsomhed (herunder anafylakse) efter markedsføring.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som for voksne. For omfanget og alderskarakteriseringen af børn i sikkerhedsdatabase, se pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en højere end anbefalet dosering af ALPROLIX er ikke blevet karakteriseret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika, koagulationsfaktor IX, ATC-kode: B02BD04.

Virkningsmekanisme

Faktor IX er et enkeltkædet glykoprotein med en molekylvægt på ca. 68.000 Dalton. Det er en vitamin K-afhængig koagulationsfaktor. Faktor IX aktiveres af faktor XIa i den interne (*intrinsic*) koagulationskaskade, og af faktor VII/vævsfaktorkompleks i den eksterne (*extrinsic*) kaskade. Aktiveret faktor IX i kombination med aktiveret faktor VIII aktiverer faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der dannes et koagel. Hæmofili B er en X-bundet arvelig koagulationssygdom, der skyldes nedsat niveau af faktor IX, hvilket fører til blødning i led, muskler og indre organer, enten spontant eller som følge af utilsigtet eller kirurgisk traume. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauet af faktor IX, hvilket muliggør en midlertidig korrigerende af faktormanglen og af blødningstendensen.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) er et langtidsvirkende, 100 procent rekombinant fusionsprotein, der består af human koagulationsfaktor IX, som er kovalent bundet til Fc-domænet i humant immunglobulin G1 og fremstillet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Fc-regionen i humant immunglobulin G1 binder til den neonatale Fc-receptor. Denne receptor udtrykkes hele livet igennem som en del af den naturligt forekommende reaktionsvej, der beskytter immunglobuliner mod lysosomal nedbrydning ved at sende disse proteiner tilbage i kredsløbet, hvilket resulterer i deres lange halveringstid i plasma.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALPROLIX' sikkerhed, virkning og farmakokinetik er blevet evalueret i to multinationale, åbne pivotale studier: et fase III-studie, der omtales som studie I, og et pædiatrisk fase III-studie, der omtales som studie II (se Pædiatrisk population).

Studie I sammenlignede virkningen af to profylaktiske behandlingsprogrammer (fast ugentligt interval og individuelt interval) med behovsbehandling. I studiet indgik i alt 123 tidligere behandlede mænd (i alderen 12 til 71 år) med svær hæmofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Alle patienter fik behandling med ALPROLIX og blev fulgt i op til 77 uger.

I armen med fast ugentligt interval fik forsøgspersonerne ALPROLIX som rutinemæssig profylakse, startende med 50 IU/kg. I armen med individuelle intervaller fik forsøgspersonerne ALPROLIX som rutinemæssig profylakse med en fast dosis på 100 IU/kg med et doseringsinterval startende hver 10. dag. Desuden evaluerede studie I den hæmostatiske virkning ved behandling af blødningsepisoder og fastlagde den hæmostatiske virkning ved perioperativ behandling hos forsøgspersoner, der gennemgik større kirurgiske indgreb.

Fast ugentlig profylakse og individuelle intervaller:

For evaluerbare forsøgspersoner, der indgik i armen med profylakse med fast ugentligt interval i studie I, var den mediane ugentlige dosis 45,17 IU/kg (interkvartil interval 38,1-53,7). For evaluerbare forsøgspersoner, der indgik i armen med profylakse med individuelle intervaller i studie I, var det mediane interval 12,53 dage (interkvartil interval 10,4-13,4).

Medianen for annualiseret blødningshyppighed (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) hos forsøgspersoner, der kunne evalueres for virkning, var 2,95 (interkvartil interval 1,01-4,35) for forsøgspersoner i armen med profylakse med fast ugentligt interval, 1,38 (interkvartil interval 0,00-3,43) for forsøgspersoner i armen med individuelt interval og 17,69 (interkvartil interval 10,77-23,24) for forsøgspersoner i armen med behandling ved behov. 42 % personer, der fik individuel profylakse, oplevede ingen blødningsepisoder, og 23,0 % af forsøgspersonerne, der fik ugentlig profylakse, oplevede ingen blødningsepisoder. En mindre andel af forsøgspersonerne i gruppen med profylakse med individuelt interval end i gruppen med ugentlig profylakse havde ≥ 1 målløst ved *baseline* (hvh. 27,6 % og 57,1 %). Det skal bemærkes, at ABR for forskellige faktorkoncentrater og i forskellige kliniske studier ikke kan sammenlignes.

Behandling af blødning: Ud af de 636 blødningsepisoder, der blev observeret i studie I, blev 90,4 % kontrolleret med 1 injektion og samlet blev 97,3 % kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Median gennemsnitsdosis pr. injektion til at behandle en blødningsepisode var 46,07 (interkvartil interval 32,86-57,03) IU/kg. Den mediane totaldosis til behandling af en blødningsepisode var 51,47 IU/kg (interkvartil interval 35,21-61,73) i armen med ugentlig profylakse, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) i armen med profylakse med individuelt interval og 46,58 IU/kg (33,33-59,41) i armen med behandling ved behov.

Pædiatrisk population

Studie II inkluderede i alt 30 tidligere behandlede drenge med svær hæmofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Patienterne var under 12 år (15 var <6 år, og 15 var 6 til <12 år). Alle patienter fik behandling med ALPROLIX, og de blev fulgt i op til 52 uger.

Alle 30 patienter blev behandlet med ALPROLIX i et individuelt profylaktisk doseringsprogram startende med 50-60 IU/kg hver 7. dag med dosisjustering til maksimalt 100 IU/kg og dosering mindst én gang ugentligt og maksimalt to gange ugentligt.

Individuelt profylaktisk program:

Den mediane gennemsnitlige ugentlige dosis af ALPROLIX var 59,40 IU/kg (interkvartil interval 52,95 til 64,78 IU/kg) for forsøgspersoner <6 år og 57,78 IU/kg (interkvartil interval 51,67 til 65,01 IU/kg) for forsøgspersoner 6 til <12 år. Det overordnede mediane doseringsinterval var 6,99 dage (interkvartil interval 6,94 til 7,03) uden forskel i det mediane doseringsinterval mellem alderskohorterne. Med undtagelse af en patient, hvor den sidste ordinerede dosis var 100 IU/kg hver 5. dag, var den sidste ordinerede dosis for de andre 29 patienter op til 70 IU/kg hver 7. dag. Der forekom ikke blødningsepisoder hos 33 % af de pædiatriske forsøgspersoner.

Den mediane årlige blødningshyppighed hos forsøgspersoner <12 år, der kunne evalueres for virkning, var 1,97 (interkvartil interval 0,00-3,13).

Behandling af blødningsepisoder: Ud af de 60 blødningsepisoder, der blev observeret i studie II, blev 75 % kontrolleret med 1 injektion, og samlet blev 91,7 % af blødningsepisoderne kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Den mediane gennemsnitsdosis pr. injektion til behandling af en blødningsepisode var 63,51 (interkvartil interval 48,92-99,44) IU/kg. Den mediane totaldosis til behandling af en blødningsepisode var 68,22 IU/kg (interkvartil interval 50,89-126,19).

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse):

Der blev udført og evalueret i alt 29 større kirurgiske indgreb hos 19 forsøgspersoner (17 voksne, 1 ung og 1 pædiatrisk patient <12 år) i studie I og et forlængelsesstudie. Ud af de 29 større operationer krævede 24 operationer (82,8 %) en enkelt præoperativ dosis til at opretholde hæmostase under operationen. Median gennemsnitsdosis pr. injektion til at opretholde hæmostase under operationen var 94,7 IU/kg (interval 49 til 152 IEU/kg). Den totale dosis på operationsdagen var i intervallet fra 51 til 318 IU/kg, og den totale dosis i den 14-dages perioperative periode var i intervallet fra 60 til 1.947 IU/kg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ALPROLIX blev udført hos tidligere behandlede patienter med svær hæmofili B. Data vist i dette afsnit blev opnået med 1-trins-koagulationsanalyse med et silicabaseret aPTT-reagens kalibreret mod faktor IX-plasmastandarder.

De farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos 22 forsøgspersoner (≥ 19 år), der fik ALPROLIX (rFIXFc). Efter en udvaskningsperiode på mindst 120 timer (5 dage) fik forsøgspersonerne en enkelt dosis på 50 IU/kg ALPROLIX. Der blev indsamlet farmakokinetiske prøver før dosering og efterfølgende på 11 tidspunkter i op til 240 timer (10 dage) efter dosering. De farmakokinetiske parametre af den non-kompartmentale analyse efter en dosis på 50 IU/kg ALPROLIX er vist i tabel 3.

Tabel 3: Farmakokinetiske parametre for ALPROLIX (50 IU/kg dosis)

Farmakokinetiske parametre ¹	ALPROLIX (95 % CI)
	N = 22
Trinvis genfinding (IU/dl pr. IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dosis (IU*t/dl pr. IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/t/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (t)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (t) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (t) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (t)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tid til 1 % (dage) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Farmakokinetiske parametre vises som geometriske gennemsnit (95 % CI)

² Disse farmakokinetiske parametre blev afledt fra kompartment-analysen

Forkortelser: CI = konfidensinterval, C_{max} = maksimal aktivitet, AUC = areal under tid-FIX-aktivitetskurven, t_{1/2} = terminal halveringstid, t_{1/2α} = fordelingshalveringstid, t_{1/2β} = eliminationshalveringstid, CL = clearance, V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*, MRT = gennemsnitlig residensstid.

Eliminationshalveringstiden for ALPROLIX (82 timer) er påvirket af Fc-regionen, som i dyremodeller blev vist at være medieret af neonatale Fc-receptor-cykluser.

Der blev udviklet en populationsfarmakokinetisk model, baseret på FIX-aktivitetsdata fra 161 forsøgspersoner i alle aldre (2-76 år), der vejede fra 12,5 kg til 186,7 kg, i tre kliniske studier (12 forsøgspersoner i et fase 1/2a-studie, 123 forsøgspersoner i studie I og 26 forsøgspersoner i studie II). Estimatet for CL for ALPROLIX for en typisk voksen på 70 kg er 2,30 dl/t, og fordelingsvoluminet ved *steady state* for ALPROLIX er 194,8 dl. Den observerede gennemsnitlige (SD) tidsprofil over aktiviteten efter en enkelt dosis ALPROLIX hos patienter med svær hæmofili B er vist nedenfor (se tabel 4).

Tabel 4: Den observerede gennemsnitlige (SD) FIX-aktivitet [IU/dl] efter en enkelt dosis ALPROLIX¹ for patienter ≥12 år

Dosis (IU/kg)	10 minutter	1 t	3 t	6 t	24 t	48 t	96 t	144 t	168 t	192 t	240 t	288 t
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)	IR
100	112 (24)	IR	77,1 (12,8)	IR	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	IR	4,81 (1,67)	IR	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Se pkt. 4.2, IR: Ikke relevant

Pædiatrisk population

ALPROLIX' farmakokinetiske parametre for unge blev bestemt i studie I (farmakokinetisk prøvetagning blev udført før dosering efterfulgt af vurdering på flere tidspunkter i op til 336 timer (14 dage) efter dosering) og for børn i studie II (farmakokinetisk prøvetagning blev udført før dosering efterfulgt af vurdering på 7 tidspunkter i op til 168 timer (7 dage) efter dosering). Tabel 5 viser farmakokinetiske parametre beregnet fra pædiatriske data fra 35 forsøgspersoner under 18 år.

Tabel 5: Sammenligning af farmakokinetiske parametre for ALPROLIX (rFIXFc) efter alder

Farmakokinetiske parametre ¹	Studie II		Studie I
	<6 år (2; 4)	6 til <12 år (6; 10)	12 til <18 år (12; 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
TG (IU/dl pr. IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dosis (IU*t/dl pr. IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (t)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (t)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/t/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 Farmakokinetiske parametre afledt fra den non-kompartmentale analyse vises som geometriske gennemsnit (95 % CI)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, TG = trinvis genfindning, AUC = arealet under tid-FIX-aktivitetskurven, t_{1/2} = terminal halveringstid,

MRT = gennemsnitlig residenstid; CL = clearance, V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra trombogenicitetstests hos kaniner (Wessler-stasemodel) og studier af toksicitet efter gentagne doser (hvilket omfattede vurdering af lokal toksicitet, hanners reproduktionsorganer og elektrokardiografiske parametre) hos rotter og aber. Der er ikke udført studier af genotoksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet eller embryoføtal udviklingstoksicitet. Et studie, der undersøgte passage over placenta, viste, at ALPROLIX i lille omfang krydser placenta hos mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Saccharose

L-histidin

Mannitol

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til justering af pH)

Solvens

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Kun det medfølgende infusionsæt må anvendes, da der kan opstå behandlingssvigt på grund af adsorption af koagulationsfaktor IX på de indre overflader af nogle former for injektionsudstyr.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

I løbet af opbevaringstiden kan præparatet opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode, der ikke overstiger 6 måneder. Den dato, hvor præparatet tages ud af køleskabet, skal registreres på kartonen. Efter opbevaring ved stuetemperatur må præparatet ikke sættes tilbage i køleskab. Præparatet må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er trykt på hætteglasset, eller 6 måneder efter kartonen er taget ud af køleskab, hvis det er tidligere.

Efter rekonstitution

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet i 6 timer ved opbevaring ved stuetemperatur (op til 30 °C). Hvis præparatet ikke anvendes inden for 6 timer, skal det bortskaffes. Fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Hvis det ikke straks anvendes er opbevaringstiderne under anvendelse og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar. Beskyt præparatet mod direkte sollys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration

Hver pakning indeholder:

- pulver i et type 1-hætteglas med en prop af chlorbutylgummi
- 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte af type 1-glas med stempelprop af brombutylgummi
- en stempelstang
- en steril hætteglasadapter til rekonstitution
- et sterilt infusionsæt
- spritserviet(ter)
- plaster/plastre
- gaze kompres(ser)

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret til injektionsvæske i hvert hætteglas skal rekonstitueres med den medfølgende solvens (natriumchloridopløsning) fra den fyldte injektionssprøjte ved at bruge den sterile hætteglasadapter til rekonstitution.

Hætteglasset skal slynges forsigtigt, indtil alt pulver er opløst.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger om rekonstitution og administration.

Den rekonstituerede injektionsvæske skal være klar eller let opaliserende og farveløs. Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Injektionsvæsker, der er uklare eller indeholder udfældninger, må ikke anvendes.

Dette præparat er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. maj 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØ

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
eftrenonacog alfa

rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Pulver: 250 IU eftrenonacog alfa (ca. 50 IU/ml efter rekonstitution),

Pulver: 500 IU eftrenonacog alfa (ca. 100 IU/ml efter rekonstitution)

Pulver: 1000 IU eftrenonacog alfa (ca. 200 IU/ml efter rekonstitution)

Pulver: 2000 IU eftrenonacog alfa (ca. 400 IU/ml efter rekonstitution)

Pulver: 3000 IU eftrenonacog alfa (ca. 600 IU/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

saccharose, L-histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens:

natriumchlorid

vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionsæt, 2 spritservietter, 2 plastre, 1 gaze-kompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse, efter rekonstitution.
Læs indlægssedlen inden brug.

En video med anvisninger i klargøring og administration af ALPROLIX kan ses ved at scanne QR-koden med en smarttelefon eller via websitet

QR-kode, som skal inkluderes + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden for 6 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato, hvor hætteglasset blev taget ud af køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALPROLIX 250 IU pulver til injektionsvæske

ALPROLIX 500 IU pulver til injektionsvæske

ALPROLIX 1000 IU pulver til injektionsvæske

ALPROLIX 2000 IU pulver til injektionsvæske

ALPROLIX 3000 IU pulver til injektionsvæske

eftrenonacog alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til ALPROLIX
natriumchlorid
vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

eftrenonacog alfa rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ALPROLIX
3. Sådan skal du bruge ALPROLIX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Anvisninger til klargøring og administration

1. Virkning og anvendelse

ALPROLIX indeholder det aktive stof eftrenonacog alfa, et rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein. Faktor IX er et protein, der dannes naturligt i kroppen, og som er nødvendigt for at blodet kan størkne og blødninger stoppe.

ALPROLIX er et lægemiddel, der anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos alle aldersgrupper af patienter med hæmofili B (arvelig blødersygdom forårsaget af faktor IX-mangel).

ALPROLIX fremstilles ved hjælp af rekombinant teknologi uden tilsætning af stoffer fra mennesker eller dyr i fremstillingsprocessen.

Sådan virker ALPROLIX

Patienter med hæmofili B mangler faktor IX, eller det virker ikke korrekt. ALPROLIX anvendes til at erstatte manglende eller defekt faktor IX. ALPROLIX øger faktor IX-niveauet i blodet og korrigerer

blødningstendensen midlertidigt. Fc-fusionsproteinet i ALPROLIX forlænger den periode, lægemidlet virker.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ALPROLIX

Brug ikke ALPROLIX:

- hvis du er allergisk over for eftrenonacog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ALPROLIX (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger ALPROLIX.

- Der er en lille risiko for, at du kan opleve en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) over for ALPROLIX. Tegn på en allergisk reaktion kan være udbredt kløe, nældefeber, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær og lavt blodtryk. Hvis nogle af disse symptomer opstår, skal du straks stoppe injektionen og kontakte lægen.
- Kontakt lægen, hvis du mener, at din blødning ikke kan kontrolleres med den dosis, du får, da der kan være flere årsager til dette. For eksempel er dannelse af antistoffer (også kaldet inhibitorer) mod faktor IX en kendt komplikation, der kan opstå under behandling af hæmofili B. Antistofferne forhindrer, at behandlingen virker korrekt. Din læge vil kontrollere dette. Du må ikke øge den totale dosis af ALPROLIX for at kontrollere din blødning uden at kontakte lægen.

Patienter med faktor IX-inhibitor kan have en øget risiko for anafylaksi ved fremtidig behandling med faktor IX. Derfor skal du testes for tilstedeværelse af inhibitorer, hvis du oplever allergiske reaktioner som dem, der beskrives ovenfor.

Faktor IX-præparater kan øge risikoen for, at der dannes uønskede blodpropper i din krop, især hvis du har risikofaktorer for at udvikle blodpropper. Symptomer på en mulig blodprop kan omfatte smerter og/eller ømhed langs en blodåre (vene), uventet hævelse af en arm eller et ben eller pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær.

Kateterrelaterede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, tilstedeværelse af bakterier i blodet og blodpropper på kateterstedet, overvejes.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste, at navnet og batchnummeret på præparatet registreres, hver gang ALPROLIX administreres.

Brug af anden medicin sammen med ALPROLIX

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ALPROLIX påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ALPROLIX indeholder natrium

Denne medicin indeholder 6,4 mg natrium pr. hætteglas efter fremstilling. Fortæl det til lægen, hvis du er på en natrium- eller saltfattig diæt.

3. Sådan skal du bruge ALPROLIX

Behandlingen med ALPROLIX vil blive iværksat af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili. Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning (se punkt 7). Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

ALPROLIX gives som en injektion i en vene. Du eller en anden kan administrere ALPROLIX, når I har fået tilstrækkelig træning. Din læge vil bestemme den dosis ALPROLIX (i internationale enheder [IE]/International Units [”IU”]), du skal have. Dosis vil afhænge af dit behov for erstatningsbehandling med faktor IX, og om det anvendes til forebyggelse eller behandling af blødning. Kontakt lægen, hvis du mener, at din blødning ikke kan kontrolleres med den dosis, du får.

Hvor ofte, du behøver en injektion, afhænger af, hvor godt ALPROLIX virker på dig. Din læge vil tage relevante blodprøver for at være sikker på, at du har et tilstrækkeligt faktor IX-niveau i blodet.

Behandling af blødning

Dosis af ALPROLIX beregnes ud fra din legemsvægt og det faktor IX-niveau, der skal opnås. Målniveauet for faktor IX vil afhænge af, hvor du bløder, og hvor svær din blødning er.

Forebyggelse af blødning

Hvis du bruger ALPROLIX til at forhindre blødning, vil lægen beregne dosis for dig.

Den sædvanlige dosis ALPROLIX er 50 IU pr. kg legemsvægt én gang ugentligt eller 100 IU pr. kg legemsvægt hver 10. dag. Din læge kan justere dosis eller doseringsinterval. Kortere doseringsintervaller eller højere doser kan være nødvendigt i nogle tilfælde, især hos yngre patienter.

Brug til børn og unge

ALPROLIX kan bruges til børn og unge i alle aldre. Hos børn under 12 år kan det være nødvendigt med højere doser eller med hyppigere injektioner. Den sædvanlige dosis er 50 til 60 IU pr. kg legemsvægt, der gives én gang hver 7. dag.

Hvis du har brugt for meget ALPROLIX

Fortæl det hurtigst muligt til lægen. Du skal altid bruge ALPROLIX nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvis du har glemt at bruge ALPROLIX

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag din dosis, så snart du kommer i tanker om det, og vend derefter tilbage til dit normale doseringsprogram. Hvis du ikke er sikker på, hvad du skal gøre, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvis du holder op med at bruge ALPROLIX

Du må ikke holde op med at bruge ALPROLIX uden at kontakte din læge. Hvis du holder op med at bruge ALPROLIX, kan det være, at du ikke længere er beskyttet mod blødning, eller at en aktuel blødning ikke stopper.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår alvorlige, pludselige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion), skal injektionen straks stoppes. Du skal straks kontakte lægen, hvis du bemærker nogle af følgende symptomer på allergiske reaktioner: hævelse i ansigt, udslæt, udbredt kløe, nældefeber, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær, brændende og prikkende fornemmelse på injektionsstedet, kulderystelser, hedeure, hovedpine, generel utilpashed, kvalme, rastløshed, hurtig puls og lavt blodtryk.

Følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): hovedpine, følelseløshed eller prikkende fornemmelse i munden, smerter i siden og samtidig blod i urinen (obstruktiv uropati).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): svimmelhed, ændret smagssans, dårlig ånde, træthedsfølelse, smerter på injektionsstedet, hurtig puls, blod i urinen (hæmaturi), smerter i siden (nyrekolik), lavt blodtryk og appetitløshed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

ALPROLIX kan også opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode, der ikke må overstige 6 måneder. Du skal registrere den dato, hvor ALPROLIX blev taget ud af køleskab og placeret ved stuetemperatur, på kartonen. Efter opbevaring ved stuetemperatur må præparatet ikke sættes tilbage i køleskab.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned. Brug ikke lægemidlet, hvis det er blevet opbevaret ved stuetemperatur i mere end 6 måneder.

Når du har fremstillet ALPROLIX, skal det straks anvendes. Hvis du ikke straks kan anvende den fremstillede ALPROLIX-injektionsvæske, skal den bruges inden for 6 timer og opbevares ved stuetemperatur. Injektionsvæsken må ikke opbevares i køleskab efter fremstilling. Beskyt injektionsvæsken mod direkte sollys.

Den fremstillede injektionsvæske skal være klar eller let opaliserende og farveløs. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller indeholder partikler.

Dette præparat er kun til engangsbrug.

Bortskaf al ubrugt injektionsvæske på passende vis. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ALPROLIX indeholder:

Pulver:

- Aktivt stof: eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein). Hvert hætteglas med ALPROLIX indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IU eftrenonacog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, L-histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid og saltsyre. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, se punkt 2.

Solvens:

5 ml natriumchlorid og vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

ALPROLIX leveres som et pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Pulveret er hvidt til offwhite. Solvensen, som leveres til fremstilling af injektionsvæsken, er en klar, farveløs opløsning. Efter fremstilling er injektionsvæsken klar til let opaliserende og farveløs.

Hver pakning med ALPROLIX indeholder 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionssæt, 2 spritservietter, 2 plastre og 1 gaze-kompres.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

България

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

e-mail: mail.cz@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.

Tel. + 30 210 7264067

e-mail: info.greece@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi

Fióktelepe

Tel: +36 1 998 99 47

e-mail: mail.hu@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

e-mail: mail.no@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +43 1 253 91 5584

e-mail: mail.de@sobi.com

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w Polsce

Tel: +482 2206 9863

e-mail: mail.pl@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL

Tél: +33 1 85 78 03 40

e-mail: mail.fr@sobi.com

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna

Podružnica Zagreb

Tel: +385 1777 6836

e-mail: mail.hr@sobi.com

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala

Bucuresti

Tel: +403 1229 5196

e-mail: mail.ro@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v Sloveniji

Tel: +386 1 828 0538

e-mail: mail.si@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.

Tel: +421 2 3211 1540

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

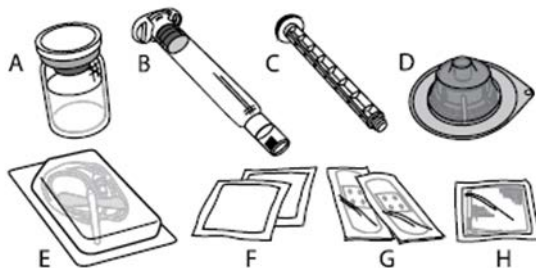
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Se punkt 7 på bagsiden af indlægssedlen. Anvisninger til klargøring og administration

7. Anvisninger til klargøring og administration

Proceduren nedenfor beskriver klargøring og administration af ALPROLIX.

ALPROLIX administreres som intravenøs (i.v.) injektion, efter pulveret til injektionsvæske er blevet opløst i den vedlagte solvens i den fyldte injektionssprøjte. ALPROLIX-pakningen indeholder:



- A) 1 hætteglas med pulver
- B) 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte
- C) 1 stempelstang
- D) 1 hætteglasadapter
- E) 1 infusionsæt
- F) 2 spritservietter
- G) 2 plastre
- H) 1 gazekompres

ALPROLIX må ikke blandes med andre injektions/infusionsvæsker.

Vask hænder, før du åbner pakningen.

Klargøring:

1. Kontroller navn og styrke på pakningen, så du er sikker på, at den indeholder den korrekte medicin. Kontroller udløbsdatoen på kartonen med ALPROLIX. Brug ikke præparatet, hvis udløbsdatoen er overskredet.
2. Hvis ALPROLIX er blevet opbevaret i køleskab, skal hætteglasset med ALPROLIX (A) og sprøjten med solvens (B) have tid at opnå stuetemperatur før anvendelse. Brug ikke en ydre varmekilde.
3. Placér hætteglasset på en ren, vandret overflade. Løft det øverste plastiklåg af hætteglasset med ALPROLIX.

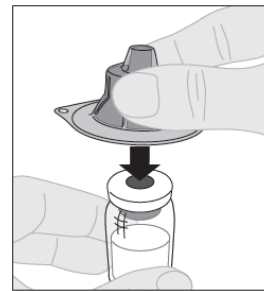


4. Tør toppen af hætteglasset af med en af spritservietterne (F), der fulgte med pakningen, og lad det lufttørre. Rør ikke ved toppen af hætteglasset, og lad det ikke berøre andre ting, når det er blevet aftørret.

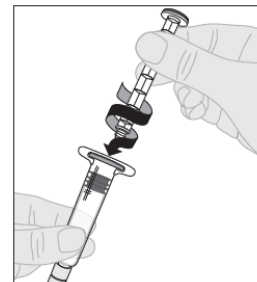


5. Træk det beskyttende papirlag af hætteglasadapteren af klar plast (D). Fjern ikke adapteren fra beskyttelseslåget. Rør ikke ved indersiden af pakningen med hætteglasadapteren.

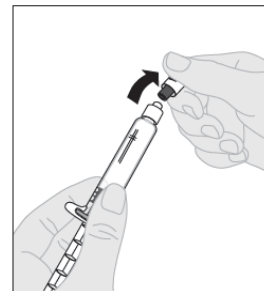
6. Hold på beskyttelseslåget på hætteglasadapteren og placer den vinkelret over toppen af hætteglasset. Tryk ned med et fast tryk, indtil adapteren klikker på plads på toppen af hætteglasset, og spidsen på adapteren har penetreret proppen på hætteglasset.



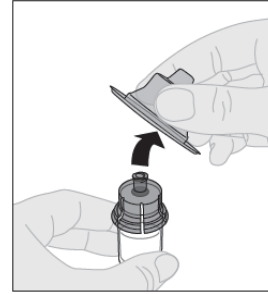
7. Sæt stempelstangen (C) på sprøjten med solvens ved at sætte spidsen af stempelstangen ind i åbningen på stemplet. Drej stempelstangen med uret med fast hånd, indtil den sidder godt fast i stemplet.



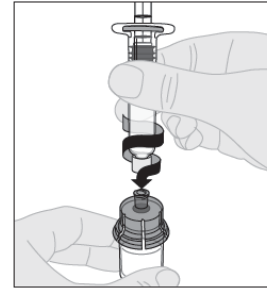
8. Bræk det hvide, manipulationssikrede plastklåg af sprøjten med solvens ved at bøje det perforerede låg, indtil det knækker af. Sæt låget til side ved at placere det på hovedet på en vandret overflade. Rør ikke ved indersiden af låget eller spidsen af sprøjten.



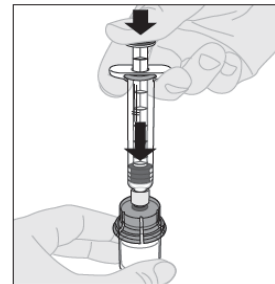
9. Løft beskyttelseslåget af adapteren og smid det væk.



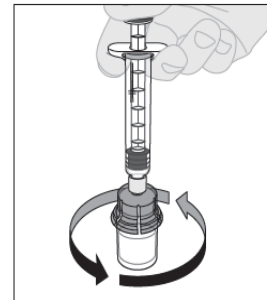
10. Sæt sprøjten med solvens på hætteglasadapteren ved at sætte spidsen af sprøjten i adapterens åbning. Tryk og drej sprøjten med uret med en fast hånd, indtil den er sat godt fast.



11. Tryk langsomt stempelstangen ned, så al solvens injiceres i hætteglasset med ALPROLIX.

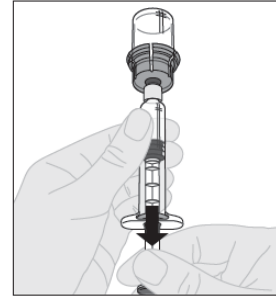


12. Mens sprøjten stadig sidder på adapteren, og stemplet er trykket ned, roteres hætteglasset forsigtigt, indtil pulveret er opløst. Må ikke omrystes.

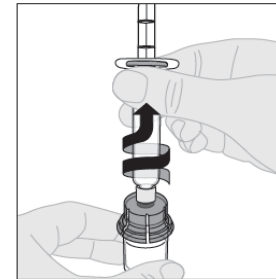


13. Den færdige injektionsvæske skal kontrolleres visuelt før administration. Injektionsvæsken skal være klar eller let opaliserende og farveløs. Brug ikke injektionvæsken, hvis den er uklar eller indeholder synlige partikler.

14. Sørg for, at stemplet stadig er trykket helt i bund, og vend hætteglasset på hovedet. Træk langsomt i stempelstangen for at trække hele opløsningen ind i sprøjten via hætteglasadapteren.



15. Skil sprøjten og hætteglasadapteren ad ved at trække forsigtigt i hætteglasset og dreje det mod uret.



Bemærk: Hvis du anvender mere end et hætteglas med ALPROLIX pr. injektion, skal hvert hætteglas tilberedes separat i henhold til anvisningerne ovenfor (trin 1 til 13), og sprøjten med solvens skal fjernes med hætteglasadapteren siddende på plads. En enkelt stor luer-lock-sprøjte kan anvendes til at trække indholdet i de enkelte hætteglas op.

16. Bortskaf hætteglasset og adapteren.

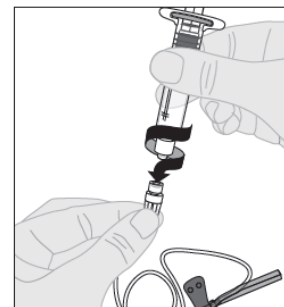
Bemærk: Hvis injektionsvæsken ikke straks skal bruges, skal hættens forsigtigt sættes tilbage på sprøjtespidsen. Sprøjtespidsen og lågets inderside må ikke berøres.

Efter fremstilling kan ALPROLIX opbevares ved stuetemperatur i op til 6 timer før administration. Efter denne periode skal det fremstillede ALPROLIX bortskaffes. Beskyttes mod direkte sollys.

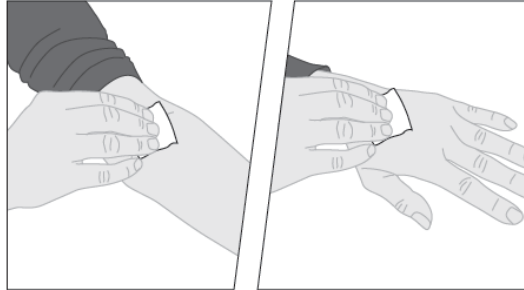
Administration (intravenøs injektion):

ALPROLIX skal administreres med det infusionsæt (E), der lå i pakningen.

1. Åbn pakningen med infusionsættet og fjern hættens for enden af slangen. Sæt sprøjten med den fremstillede ALPROLIX-injektionsvæske på enden af infusionsættets slange ved at dreje med uret.



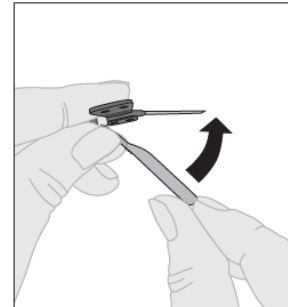
2. Hvis det er nødvendigt, anlægges en årepresse, og injektionsstedet klargøres ved at aftørre huden grundigt med den anden spritserviet, der fulgte med pakningen.



3. Fjern al luft i infusionssettets slange ved langsomt at trykke stempelstangen, indtil væsken har nået kanylen på infusionssettet. Tryk ikke injektionsvæsken ud af kanylen. Fjern den klare plastikbeskyttelse fra kanylen.

4. Indsæt kanylen på infusionssettet i en vene efter din læges eller sygeplejerskes anvisning og fjern årepresen. Hvis du foretrækker det, kan du anvende et af de plastre (G), der fulgte med pakningen, til at holde plastikvingerne på kanylen på plads på injektionsstedet. Injektionsvæsken skal injiceres intravenøst i løbet af flere minutter. Din læge kan ændre den anbefalede injektionshastighed for at gøre det mere behageligt for dig.

5. Når du har gennemført injektionen og fjernet kanylen, skal du folde kanylebeskyttelsen over kanylen og lade den klikke på plads.



6. Bortskaf den brugte kanyle, al ikke brugt injektionsvæske, sprøjten og det tomme hætteglas på sikker vis i en dertil beregnet beholder til medicinsk affald, da disse materialer kan skade andre, hvis de ikke bortskaffes korrekt. Udstyret må ikke genbruges.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for eftrenonacog alfa er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter evaluering af tilgængeligt evidens bekræftede indehaveren af markedsføringstilladelsen signalet om overfølsomhed og opdaterede efterfølgende pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet. Overfølsomhed er en velkendt bivirkning i forbindelse med koagulationsfaktorbehandling, hvor anafylakse udgør den sværeste form for en overfølsomhedsreaktion.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for eftrenonacog alfa er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder eftrenonacog alfa, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.