

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ALPROLIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ALPROLIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU eftrenonakoga alfa (eftrenonacog alfa). Nakon rekonstitucije, svaki ml otopine za injekciju sadrži približno 50 IU eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU eftrenonakoga alfa (eftrenonacog alfa). Nakon rekonstitucije, svaki ml otopine za injekciju sadrži približno 100 IU eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU eftrenonakoga alfa (eftrenonacog alfa). Nakon rekonstitucije, svaki ml otopine za injekciju sadrži približno 200 IU eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU eftrenonakoga alfa (eftrenonacog alfa). Nakon rekonstitucije, svaki ml otopine za injekciju sadrži približno 400 IU eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 3000 IU eftrenonakoga alfa (eftrenonacog alfa). Nakon rekonstitucije, svaki ml otopine za injekciju sadrži približno 600 IU eftrenonakoga alfa.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje jednostupanjskim testom zgrušavanja krvi prema Europskoj farmakopeji u odnosu na standard ustanove usklađen s preporučenim standardom za faktor IX Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Specifična aktivnost lijeka ALPROLIX je 55-84 IU/mg proteina.

Eftrenonakog alfa (fuzijski protein rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora IX i Fc fragmenta (rFIXFc)) ima 867 aminokiselina. To je faktor visoke čistoće proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u staničnoj liniji bubrega ljudskog embrija (HEK) bez dodavanja ikakvog egzogenog proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
0,3 mmol (6,4 mg) natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: liofilizirani, bijeli do gotovo bijeli prašak ili kolačić.
Otapalo: otopina je bistra do bezbojna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

ALPROLIX se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Prethodno neliječeni bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka ALPROLIX u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Praćenje liječenja

Tijekom liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razina faktora IX kao smjernica za dozu koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. U pojedinog bolesnika odgovor na faktor IX može biti različit, uz različite vrijednosti poluvijeka i povrata. U pothranjenih bolesnika ili bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom može biti potrebna prilagodba doze s obzirom na tjelesnu težinu. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije analizom zgrušavanja krvi (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kad se za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika koristi *in vitro* jednostupanjski test zgrušavanja krvi temeljen na tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate za aktivnost faktora IX u plazmi mogu značajno utjecati i vrsta reagensa za određivanje aPTV-a i referentni standard koji se koristi u testu. To je osobito važno pri promjeni laboratorija i/ili reagensa koji se koristi u testu.

Mjerenja pomoću jednostupanjskog testa zgrušavanja krvi u kojem se koristi reagens za određivanje aPTV-a na bazi kaolina vjerojatno će dati niži rezultat za razinu aktivnosti od stvarne.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora IX, mjestu i opsegu krvarenja te bolesnikovom kliničkom stanju.

Broj primijenjenih jedinica rekombinantnog faktora IX Fc izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom SZO za lijekove s faktorom IX. Aktivnost faktora IX u plazmi

izražava se kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti rekombinantnog faktora IX Fc odgovara količini faktora IX u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze rekombinantnog faktora IX Fc temelji se na empirijskom saznanju da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za 1% normalne aktivnosti (IU/dl). Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potrebne jedinice = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora IX (%) (IU/dl) x {recipročna vrijednost opaženog povrata (IU/kg po IU/dl)}

Količinu koja će se primijeniti i učestalost primjene uvijek treba određivati ovisno o kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju. Ako je za kontrolu krvarenja potrebno ponoviti dozu, treba voditi računa o produljenom poluvijeku lijeka APROLIX (vidjeti dio 5.2). Ne očekuje se da će vrijeme do vršne aktivnosti biti produljeno.

U slučaju sljedećih hemoragijskih događaja aktivnost faktora IX ne smije se spustiti ispod navedene razine plazmatske aktivnosti (izraženo kao % u odnosu na normalnu vrijednost ili u IU/dl) unutar odgovarajućeg razdoblja. Tablica 1 može služiti kao smjernica za doziranje u slučajevima krvarenja i kirurških zahvata:

Tablica 1: Smjernica za doziranje lijeka ALPROLIX za liječenje epizoda krvarenja i u kirurgiji

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog postupka	Potrebna razina faktora IX (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili u usnoj šupljini	20-40	Ponovite injekciju svakih 48 sati, sve dok se ne riješi bolna epizoda krvarenja ili ne postigne zacjeljivanje.
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30-60	Ponovite injekciju svakih 24 do 48 sati, sve dok se ne izliječe bol i akutna onesposobljenost.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponovite injekciju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
<u>Kirurgija</u>		
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30-60	Ponovite injekciju nakon 24 sata po potrebi, sve dok se ne postigne zacjeljivanje ¹ .
Veći kirurški zahvat	80-100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Po potrebi ponovite injekciju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a potom nastavite s terapijom tijekom najmanje 7 dodatnih dana kako biste održali aktivnost faktora IX od 30% do 60% (IU/dl).

¹U nekih bolesnika i u nekim okolnostima, vremenski razmak između doziranja može se produljiti na 48 sati (vidjeti dio 5.2 za farmakokinetičke podatke).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja, preporučeni početni režimi su:

- 50 IU/kg jedanput tjedno, uz prilagodbu doze na temelju odgovora pojedinog bolesnika ili
- 100 IU/kg jedanput svakih 10 dana, uz prilagodbu vremenskog razmaka između doza na temelju odgovora pojedinog bolesnika. Neki bolesnici koji su dobro kontrolirani režimom primjene jedanput svakih 10 dana mogu primati terapiju u vremenskom razmaku od 14 dana ili duljem.

Najviša preporučena doza za profilaksu je 100 IU/kg.

Starija populacija

Iskustvo u bolesnika u dobi ≥ 65 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

U djece mlađe od 12 godina može biti potrebna primjena viših doza ili učestalije doziranje, a preporučena početna doza je 50-60 IU/kg svakih 7 dana. U adolescenata u dobi od 12 i više godina preporuke za doziranje iste su kao i u odraslih. Vidjeti dijelove 5.1 i 5.2.

Najviša preporučena doza za profilaksu je 100 IU/kg.

Način primjene

Intravenski.

U slučaju da bolesnik sam sebi daje lijek ili da mu ga daje njegovatelj, potrebna im je odgovarajuća obuka.

ALPROLIX treba ubrizgavati intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzinu primjene treba odrediti prema razini ugođe u bolesnika i ne smije biti veća od 10 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor IX i/ili Fc-fragment) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na ALPROLIX. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba upoznati sa ranim znakovima reakcija preosjetljivosti koji uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju anafilaktičkog šoka potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

Inhibitori

Nakon ponovljenog liječenja lijekovima s ljudskim faktorom zgrušavanja krvi IX, bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora) koje treba kvantificirati u Bethesda jedinicama (BU) pomoću odgovarajućeg biološkog testiranja.

U literaturi je opisana korelacija između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga, u bolesnika koji razvijaju alergijske reakcije treba provjeriti je li prisutan inhibitor. Potrebno je naglasiti da u

bolesnika s inhibitorima faktora IX može postojati povećan rizik od anafilaksije kod sljedeće primjene faktora IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija na lijekove s faktorom IX, početne primjene faktora IX treba, sukladno prosudbi nadležnog liječnika, provesti pod medicinskim nadzorom, gdje se može pružiti odgovarajuće medicinsko liječenje alergijskih reakcija.

Tromboembolija

Zbog mogućeg rizika od trombotičkih komplikacija uz lijekove s faktorom IX, potrebno je započeti klinički nadzor zbog mogućeg razvoja ranih znakova trombotičke i potrošne koagulopatije uz odgovarajuće biološko testiranje kad se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s bolešću jetre, bolesnika nakon kirurškog zahvata, novorođenčadi ili u bolesnika u kojih postoji rizik od trombotičkih pojava ili diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). U takvim je situacijama potrebno procijeniti korist od liječenja lijekom ALPROLIX u odnosu na rizik od ovih komplikacija.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, zamjenska terapija FIX-om može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, potrebno je uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu postavljanja katetera.

Bilježenje broja serije

Izrazito se preporučuje zabilježiti ime i broj serije lijeka prilikom svake primjene lijeka ALPROLIX bolesniku, kako bi se održala poveznica između bolesnika i serije ovog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se kako na odrasle tako i na djecu.

Pomoćne tvari koje treba uzeti u obzir

Ovaj lijek sadrži 0,3 mmol (ili 6,4 mg) natrija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka ALPROLIX s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka ALPROLIX na reprodukciju u životinja. Provedeno je ispitivanje prijenosa kroz placentu u miševa (vidjeti dio 5.3). Na temelju rijetke pojavnosti hemofilije B u žena, nema dostupnog iskustva s primjenom faktora IX tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor IX smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako za to postoji jasna indikacija.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost. Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka ALPROLIX na plodnost u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ALPROLIX ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu primjene infuzije, zimicu, navale vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) rijetko su opažene i mogu, u nekim slučajevima, napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim su slučajevima te reakcije napredovale do teške anafilaksije i njihov je nastanak bio vremenski usko povezan s razvojem inhibitora faktora IX (vidjeti dio 4.4). Nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika s hemofilijom B i inhibitorima faktora IX te alergijskom reakcijom u povijesti bolesti, zabilježen je nefrotski sindrom.

Bolesnici s hemofilijom B mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor IX. Ako se pojave takvi inhibitori, to će se stanje manifestirati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Nakon primjene lijekova s faktorom IX postoji mogući rizik od tromboembolijskih epizoda, s time da je taj rizik viši kod lijekova niske čistoće. Primjena lijekova s faktorom IX niske čistoće bila je povezana sa slučajevima infarkta miokarda, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Primjena faktora IX visoke čistoće rijetko je povezana s tromboembolijskim komplikacijama.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti u tablici niže bile su opažene u ukupno 153 bolesnika s teškom hemofilijom B u kliničkim ispitivanjima faze III i jednom produžetku ispitivanja. Ukupni broj dana izloženosti iznosio je 17 080, uz medijan od 100 (raspon: 1-351) dana izloženosti po ispitaniku.

Tablica 2 u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Učestalosti su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene za ALPROLIX u kliničkim ispitivanjima

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja omaglica disgeuzija	često manje često manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često
Poremećaji probavnog sustava	oralna parestezija neugodan zadah iz usta	često manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	opstruktivna uropatija hematurija bubrežne kolike	često manje često manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor bol na mjestu infuzije	manje često manje često

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja lijeka u promet opaženi su razvoj inhibitora faktora IX i preosjetljivost (uključujući anafilaksiju).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti slične onima u odraslih. Za opseg i dobnu karakterizaciju baze podataka o sigurnosti primjene u djece vidjeti dio 5.1

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Učinci doza lijeka APROLIX koje su više od preporučenih nisu opisani.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktor zgrušavanja krvi IX, ATK oznaka: B02BD04

Mehanizam djelovanja

Faktor IX je jednolančani glikoprotein molekularne mase približno 68 000 Daltona. To je koagulacijski faktor koji ovisi o vitaminu K. Faktor IX se aktivira faktorom XIa u unutarnjem putu koagulacije i kompleksom faktora VII/tkivnog faktora u vanjskom putu koagulacije. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin i stvara se ugrušak. Hemofilija B je nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi povezan s X kromosomom i nastaje zbog smanjenih razina faktora IX te rezultira krvarenjem u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom

terapijom povećava se razina faktora IX u plazmi, što privremeno ispravlja manjak faktora i korigira sklonost krvarenju.

ALPROLIX (eftrenonakog alfa) je dugodjelujući, potpuno rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od ljudskog koagulacijskog faktora IX kovalentno vezanog na Fc-fragment ljudskog imunoglobulina G1, proizveden tehnologijom rekombinantne DNK.

Fc regija ljudskog imunoglobulina G1 veže se s neonatalnim Fc receptorom. Ekspresija ovog receptora traje cijeli život kao dio prirodnog puta koji štiti imunoglobuline od lizosomske razgradnje tako što ciklički vraća te proteine u krvotok, što rezultira njihovim dugim poluvijekom eliminacije iz plazme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka ALPROLIX bile su procijenjene u 2 multinacionalna, ključna ispitivanja otvorenog tipa: jednom ispitivanju faze 3, koje se naziva ispitivanje I i jednom pedijatrijskom ispitivanju faze 3, koje se naziva ispitivanje II (vidjeti Pedijatrijska populacija).

Ispitivanje I usporedilo je djelotvornost 2 profilaktička režima liječenja (fiksni tjedni interval i individualizirani interval) s liječenjem prema potrebi. To je ispitivanje uključilo ukupno 123 prethodno liječena muškarca (u dobi od 12 do 71 godine) s teškom hemofilijom B ($\leq 2\%$ aktivnosti endogenog FIX). Svi su bolesnici bili liječeni lijekom ALPROLIX i praćeni do 77 tjedana.

U skupini liječenoj u fiksnom tjednom intervalu, ispitanici su primali ALPROLIX za rutinsku profilaksu, počevši s dozom od 50 IU/kg. U skupini liječenoj u individualiziranom intervalu, ispitanici su primali ALPROLIX za rutinsku profilaksu u fiksnoj dozi od 100 IU/kg počevši s intervalom doziranja svakih 10 dana. Uz to se u ispitivanju I procijenila hemostatska djelotvornost u liječenju epizoda krvarenja i odredila hemostatska djelotvornost tijekom perioperacijskog liječenja ispitanika podvrnutih većim kirurškim zahvatima.

Profilaksa u fiksnim tjednim i individualiziranim intervalima:

U bolesnika koji su se mogli procijeniti uključenih u skupinu koja je primala profilaksu u fiksnim tjednim intervalima u ispitivanju I, medijan tjedne doze iznosio je 45,17 IU/kg (interkvartilni raspon 38,1-53,7). U ispitanika koji su se mogli procijeniti uključenih u skupinu koja je primala profilaksu u individualiziranim intervalima u ispitivanju I, medijan intervala iznosio je 12,53 dana (interkvartilni raspon 10,4-13,4).

Medijan godišnje stope krvarenja (GSK) u ispitanika u kojih se mogla procijeniti djelotvornost iznosio je 2,95 (interkvartilni raspon 1,01-4,35) u ispitanika koji su primali profilaksu u fiksnim tjednim intervalima; 1,38 (interkvartilni raspon 0,00-3,43) u ispitanika koji su primali profilaksu u individualiziranim intervalima i 17,69 (interkvartilni raspon 10,77-23,24) u ispitanika liječenih po potrebi. Nije bilo nijedne epizode krvarenja u 42% ispitanika dok su primali individualiziranu profilaksu i u 23,0% ispitanika dok su primali tjednu profilaksu. Udio ispitanika s ≥ 1 ciljnim zglobom na početku bio je manji u skupini koja je primala profilaksu u individualiziranim intervalima nego u skupini koja je primala profilaksu u tjednim intervalima (27,6% odnosno 57,1%).

Važna napomena: GSK za različite koncentrate faktora ili iz različitih kliničkih ispitivanja nisu međusobno usporedive.

Liječenje krvarenja: Od 636 događaja krvarenja opaženih tijekom ispitivanja I, 90,4% dovelo se pod kontrolu s 1 injekcijom, a ukupno 97,3% s 2 ili manje injekcija. Medijan prosječne doze po injekciji za liječenje epizode krvarenja iznosio je 46,07 (interkvartilni raspon: 32,86-57,03) IU/kg. Medijan ukupne doze za liječenje epizode krvarenja iznosio je 51,47 IU/kg (interkvartilni raspon 35,21-61,73) u skupini koja je primala profilaksu u tjednim intervalima, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) u skupini koja je primala profilaksu u individualiziranim intervalima te 46,58 IU/kg (33,33-59,41) u skupini liječenoj po potrebi.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje II uključilo je ukupno 30 prethodno liječenih muških pedijatrijskih bolesnika s teškom hemofilijom B ($\leq 2\%$ aktivnosti endogenog FIX). Bolesnici su bili mlađi od 12 godina (15 je bilo mlađe od 6, a 15 je bilo u dobi od 6 do <12 godina). Svi su bolesnici bili liječeni lijekom ALPROLIX i praćeni do 52 tjedna.

Svih 30 bolesnika bilo je liječeno lijekom ALPROLIX prema individualiziranom profilaktičkom režimu doziranja, počevši s dozom od 50-60 IU/kg svakih 7 dana, uz prilagodbu doze do najviše 100 IU/kg i intervala doziranja od najmanje jedanput tjedno do najviše dvaput tjedno.

Individualizirani profilaktički režim:

Medijan prosječne tjedne doze lijeka ALPROLIX iznosio je 59,40 IU/kg (interkvartilni raspon od 52,95 do 64,78 IU/kg) u ispitanika < 6 godina te 57,78 IU/kg (interkvartilni raspon od 51,67 do 65,01 IU/kg) u ispitanika u dobi od 6 do <12 godina. Medijan intervala doziranja ukupno je iznosio 6,99 dana (interkvartilni raspon od 6,94 do 7,03) s time da nije bilo razlike u medijanu intervala doziranja između dobnih kohorti. Uz iznimku jednog bolesnika kojem je zadnja propisana doza iznosila 100 IU/kg svakih 5 dana, zadnje propisane doze u ostalih 29 bolesnika bile su do 70 IU/kg svakih 7 dana. U 33% pedijatrijskih ispitanika nije bilo nijedne epizode krvarenja.

Medijan godišnjih stopa krvarenja u ispitanika u dobi <12 godina u kojih se mogla procijeniti djelotvornost iznosio je 1,97 (interkvartilni raspon 0,00-3,13).

Liječenje epizoda krvarenja: Od 60 događaja krvarenja opaženih tijekom ispitivanja II, 75% dovedeno je pod kontrolu 1 injekcijom, a ukupno 91,7% epizoda krvarenja dovedeno je pod kontrolu s 2 ili manje injekcija. Medijan prosječne doze po injekciji za liječenje epizode krvarenja iznosio je 63,51 (interkvartilni raspon, 48,92-99,44) IU/kg. Medijan ukupne doze za liječenje epizode krvarenja iznosio je 68,22 IU/kg (interkvartilni raspon, 50,89-126,19).

Perioperacijsko liječenje (kirurška profilaksa):

Ukupno je učinjeno i procijenjeno 29 većih kirurških zahvata u 19 ispitanika (17 odraslih, 1 adolescenta i 1 pedijatrijskog bolesnika < 12 godina) u ispitivanju I i produžetku ispitivanja. Od 29 većih kirurških zahvata, u 24 kirurška zahvata (82,8%) bila je potrebna jedna doza prije operacije za održavanje hemostaze tijekom kirurškog zahvata. Medijan prosječne doze po injekciji za održavanje hemostaze tijekom kirurškog zahvata iznosio je 94,7 IU/kg (raspon: od 49 do 152 IU/kg). Raspon ukupne doze na dan kirurškog zahvata kretao se od 51 do 318 IU/kg, a raspon ukupne doze u 14-dnevnom perioperacijskom razdoblju kretao se od 60 do 1947 IU/kg.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ALPROLIX provedena su u prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom B. Podaci prikazani u ovom dijelu dobiveni su jednostupanjskim testom zgrušavanja krvi s reagensom za određivanje aPTV-a na bazi silicijevog dioksida baždarenim prema standardima za faktor IX u plazmi.

Farmakokinetička svojstva bila su procijenjena u 22 ispitanika (u dobi od ≥ 19 godina) koji su primali lijek ALPROLIX (rFIXFc). Nakon razdoblja ispiranja lijeka iz organizma (engl. *washout*) od najmanje 120 sati (5 dana) ispitanici su primili jednu dozu od 50 IU/kg lijeka ALPROLIX. Farmakokinetički uzorci bili su prikupljeni prije doziranja, a potom u 11 vremenskih točaka u razdoblju od 240 sati (10 dana) nakon

doziranja. Farmakokinetički parametri analize bez uključivanja odjeljaka nakon doze lijeka ALPROLIX od 50 IU/kg prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Farmakokinetički parametri lijeka ALPROLIX (u dozi od 50 IU/kg)

Farmakokinetički parametri ¹	ALPROLIX (95% CI)
	N=22
Prirast po jedinici doze (IU/dl po IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/doza (IU*h/dl po IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (h)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (h) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (h) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Vrijeme do 1% (dani) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Farmakokinetički parametri prikazani su kao geometrijska srednja vrijednost (95% CI)

² Ovi farmakokinetički parametri dobiveni su analizom odjeljaka.

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; C_{max} = vršna aktivnost; AUC = površina ispod krivulje aktivnosti faktora IX u vremenu; t_{1/2} = terminalni poluvijek, t_{1/2α} = poluvijek distribucije; t_{1/2β} = poluvijek eliminacije; CL = klirens; V_{ss} = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; MRT = srednja vrijednost vremena zadržavanja.

Na poluvijek eliminacije lijeka ALPROLIX (82 sata) utječe Fc regija, za koju se na životinjskim modelima pokazalo da je posredovana putevima kruženja neonatalnog Fc receptora.

Model populacijske farmakokinetike razvijen je na temelju podataka o aktivnosti FIX u 161 ispitanika svih dobi (2-76 godine), tjelesne težine između 12,5 kg i 186,7 kg, u tri klinička ispitivanja (12 ispitanika u ispitivanju faze 1/2a, 123 ispitanika u ispitivanju I i 26 ispitanika u ispitivanju II). Procijenjeni CL (klirens) lijeka ALPROLIX u tipične odrasle osobe tjelesne težine 70 kg je 2,30 dl/h u stanju dinamičke ravnoteže, a volumen distribucije lijeka ALPROLIX u stanju dinamičke ravnoteže je 194,8 dl. Opažena srednja vrijednost (SD) profila aktivnosti u vremenu nakon jedne doze lijeka ALPROLIX u bolesnika s teškom hemofilijom B prikazana je niže (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Opažena srednja vrijednost (SD) aktivnosti FIX [IU/dl] nakon jedne doze lijeka ALPROLIX1 u bolesnika u dobi od ≥ 12 godina

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

¹ Vidjeti dio 4.2; ND: Nije dostupno

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri lijeka ALPROLIX utvrđeni su za adolescente u ispitivanju I (farmakokinetički uzorci bili su prikupljeni prije doziranja, a potom u više vremenskih točaka u razdoblju od 336 sati (14 dana) poslije doziranja) i za djecu u ispitivanju II (farmakokinetički uzorci bili su prikupljeni prije doziranja, a potom u 7 vremenskih točaka u razdoblju od 168 sati (7 dana) poslije doziranja). Tablica 5 prikazuje farmakokinetičke parametre izračunate iz podataka 35 pedijatrijskih ispitanika mlađih od 18 godina.

Tablica 5: Usporedba farmakokinetičkih parametara lijeka ALPROLIX (rFIXFc) po dobnoj kategoriji

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

¹Farmakokinetički parametri izvedeni iz analize bez uključivanja odjeljaka prikazani su kao geometrijska srednja vrijednost (95% CI). **Skraćenice:** CI = interval pouzdanosti; IR = prirast po jedinici doze (engl. incremental recovery); AUC = površina ispod krivulje aktivnosti faktora IX u vremenu; t_{1/2} = terminalni poluvijek; MRT = srednja vrijednost vremena zadržavanja; CL = klirens; V_{ss} = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju testa trombogenosti u kunića (Wesslerov model stáze) i ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (koja su uključivala procjenu lokalne toksičnosti, muških reproduktivnih organa i elektrokardiografskih parametara) u štakora i majmuna. Ispitivanja kojima bi se istražila genotoksičnost, kancerogenost, reproduktivna i embriofetalna razvojna toksičnost nisu provedena. U ispitivanju placentarnog prijenosa pokazalo se da ALPROLIX prelazi placentu u malim količinama u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharozna

L-histidin

manitol

polisorbat 20

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Otapalo

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Smije se koristiti samo priloženi komplet za infuziju zato što liječenje može biti neuspješno zbog adsorpcije faktora zgrušavanja krvi IX na unutrašnju površinu nekih pribora za injiciranje.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Unutar roka valjanosti lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednog razdoblja ne duljeg od 6 mjeseci. Datum vađenja lijeka iz hladnjaka treba zabilježiti na kutiji. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti u hladnjak. Lijek se ne smije primjenjivati nakon isteka roka valjanosti otisnutog na bočici ili šest mjeseci nakon vađenja kutije iz hladnjaka, što god bude ranije.

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju od 6 sati kad se čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C). Ako se ne primijeni u roku od 6 sati, lijek se mora baciti. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni do uporabe odgovornost su korisnika. Zaštitite lijek od izravne sunčeve svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu

Jedno pakiranje sadrži:

- prašak u bočici od stakla tipa 1 s čepom od klorbutilne gume
- 5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki od stakla tipa 1 s čepom klipa od brombutilne gume
- klip
- sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju
- sterilni komplet za infuziju
- alkoholom natopljenu(e) vaticu(e)
- flaster(e)
- kompresu(e) od gaze

Veličina pakiranja od 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak za injekciju u svakoj bočici mora se rekonstituirati otapalom (otopina natrijevog klorida) iz priložene napunjene štrcaljke koristeći sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju.

Bočicu treba nježno vrtjeti dok se sav prašak ne otopi.

Molimo vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije o rekonstituciji i primjeni.

Rekonstituirana otopina mora biti bistra do blago zamućena i bezbojna. Prije primjene potrebno je vizualno pregledati rekonstituirani lijek na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopine koje su mutne ili sadrže talog ne smiju se primijeniti.

Ovaj je lijek samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1098/001
EU/1/16/1098/002
EU/1/16/1098/003
EU/1/16/1098/004
EU/1/16/1098/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. svibanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BILOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709-4627
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ALPROLIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ALPROLIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

eftrenonacog alfa

fuzijski protein rekombinantnog faktora zgrušavanja krvi IX i Fc fragmenta rekombinantni faktor zgrušavanja krvi IX <(side of outer carton, only)>

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Prašak: 250 IU eftrenonakoga alfa (približno 50 IU/ml nakon rekonstitucije),

Prašak: 500 IU eftrenonakoga alfa (približno 100 IU/ml nakon rekonstitucije)

Prašak: 1000 IU eftrenonakoga alfa (približno 200 IU/ml nakon rekonstitucije)

Prašak: 2000 IU eftrenonakoga alfa (približno 400 IU/ml nakon rekonstitucije)

Prašak: 3000 IU eftrenonakoga alfa (približno 600 IU/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak:

saharoza, L-histidin, manitol, polisorbit 20, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo:

natrijev klorid

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 klip, 1 nastavak za bočicu, 1 komplet za infuziju, 2 alkoholom natopljene vatiće, 2 flastera, 1 kompresa od gaze

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu, nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Skeniranjem QR koda pomoću pametnog telefona ili putem internetske stranice možete pristupiti videu s uputama o tome kako pripremiti i primijeniti lijek ALPROLIX

Uključiti QR kod + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Primijeniti unutar 6 sati nakon rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednog razdoblja do 6 mjeseci. Ne smije se vratiti u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

Datum vađenja iz hladnjaka:

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1098/001
EU/1/16/1098/002
EU/1/16/1098/003
EU/1/16/1098/004
EU/1/16/1098/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ALPROLIX 250 IU prašak za injekciju

ALPROLIX 500 IU prašak za injekciju

ALPROLIX 1000 IU prašak za injekciju

ALPROLIX 2000 IU prašak za injekciju

ALPROLIX 3000 IU prašak za injekciju

eftrenonacog alfa
rekombinantni faktor zgrušavanja krvi IX
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za ALPROLIX
natrijev klorid
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ALPROLIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ALPROLIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ALPROLIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ALPROLIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ALPROLIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

eftrenonakog alfa (eftrenonacog alfa) (fuzijski protein rekombinantnog faktora zgrušavanja krvi IX i Fc fragmenta)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ALPROLIX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ALPROLIX
3. Kako primjenjivati ALPROLIX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ALPROLIX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za pripremu i primjenu

1. Što je ALPROLIX i za što se koristi

ALPROLIX sadrži djelatnu tvar eftrenonakog alfa, fuzijski protein rekombinantnog faktora zgrušavanja krvi IX i Fc fragmenta. Faktor IX je protein koji se prirodno stvara u tijelu i neophodan je za stvaranje krvnih ugrušaka i zaustavljanje krvarenja.

ALPROLIX je lijek koji se primjenjuje za liječenje i sprječavanje krvarenja u svim dobnim skupinama bolesnika s hemofilijom B (nasljednim poremećajem krvarenja prouzročenim manjkom faktora IX).

ALPROLIX je proizveden rekombinantnom tehnologijom bez dodavanja ikakvih sastojaka ljudskog ili životinjskog podrijetla u procesu proizvodnje.

Kako ALPROLIX djeluje

U bolesnika s hemofilijom B, faktor IX nedostaje ili ne djeluje na pravi način. ALPROLIX se primjenjuje da nadomjesti nedostatak ili manjkavost faktora IX. ALPROLIX povećava razinu faktora IX u krvi i privremeno ispravlja sklonost krvarenju. Fc fragment u lijeku ALPROLIX produljuje djelovanje lijeka.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ALPROLIX

Nemojte primjenjivati ALPROLIX:

- ako ste alergični na eftrenonakog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite ALPROLIX.

- Postoji mala vjerojatnost da razvijete anafilaktičku reakciju (jaka, iznenadna alergijska reakcija) na ALPROLIX. Znakovi alergijskih reakcija mogu uključivati generalizirani svrbež, koprivnjaču, stezanje u prsnom košu, otežano disanje ili nizak krvni tlak. Ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma, odmah prestanite s primjenom injekcije i obratite se svom liječniku.
- Obratite se svom liječniku ako mislite da Vam se krvarenje ne kontrolira dozom koju primete, jer za to može postojati nekoliko razloga. Na primjer, stvaranje protutijela (koja se još nazivaju inhibitori) na faktor IX poznata je komplikacija koja može nastati tijekom liječenja hemofilije B. Protutijela sprječavaju ispravno djelovanje liječenja. Vaš će liječnik to provjeriti. Nemojte povisivati ukupnu dozu lijeka ALPROLIX kako biste kontrolirali krvarenje, a da prethodno niste o tome razgovarali s liječnikom.

Bolesnici s inhibitorom faktora IX mogu imati povećani rizik od anafilaksije tijekom budućeg liječenja faktorom IX. Stoga, ako razvijete alergijske reakcije kao što su one opisane gore, trebate se testirati na prisutnost inhibitora.

Lijekovi s faktorom IX mogu povećati rizik od nepoželjnih krvnih ugrušaka u tijelu, osobito ako imate čimbenike rizika za nastanak krvnih ugrušaka. Simptomi mogućeg nepoželjnog krvnog ugruška mogu biti sljedeći: bol i/ili osjetljivost duž vene, neočekivano oticanje ruke ili noge ili iznenadni nedostatak zraka ili otežano disanje.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako Vam je potreban centralni venski kateter, potrebno je uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom koji uključuje lokalne infekcije, prisutnost bakterija u krvi i krvne ugruške na mjestu postavljenog katetera.

Dokumentacija

Izrazito se preporučuje da se, kod svakog davanja lijeka ALPROLIX, zapišu naziv i broj serije lijeka.

Drugi lijekovi i ALPROLIX

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ALPROLIX ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

ALPROLIX sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 6,4 mg natrija po bočici nakon pripreme. Obratite se svom liječniku ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati ALPROLIX

Liječenje lijekom ALPROLIX započet će liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik (pogledajte dio 7). Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

ALPROLIX se daje injekcijom u venu. Vi ili netko drugi možete primjenjivati ALPROLIX nakon što dobijete odgovarajuću obuku. Vaš će liječnik odlučiti koju ćete dozu lijeka ALPROLIX (u međunarodnim jedinicama ili "IU") primati. Doza će ovisiti o Vašim osobnim potrebama za nadomjesnom terapijom faktorom IX i o tome primjenjuje li se za sprječavanje ili za liječenje krvarenja. Ako mislite da se Vaše krvarenje ne kontrolira dozom koju primete, obratite se svom liječniku.

Koliko često ćete trebati primati injekciju ovisit će o tome koliko dobro ALPROLIX kod Vas djeluje. Vaš će liječnik provesti odgovarajuće laboratorijske testove kako bi se osiguralo da imate odgovarajuću razinu faktora IX u krvi.

Liječenje krvarenja

Doza lijeka ALPROLIX izračunava se ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i razinama faktora IX koje treba postići. Ciljne razine faktora IX ovisit će o jačini i mjestu krvarenja.

Sprječavanje krvarenja

Ako primjenjujete ALPROLIX radi sprječavanja krvarenja, liječnik će Vam izračunati dozu.

Uobičajena doza lijeka ALPROLIX je 50 IU po kg tjelesne težine koja se daje jedanput tjedno ili 100 IU po kilogramu tjelesne težine koja se daje jedanput svakih 10 dana. Liječnik može prilagoditi tu dozu ili vremenski razmak između doza. U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci između doza ili više doze.

Primjena u djece i adolescenata

ALPROLIX se može primjenjivati u djece i adolescenata svih uzrasta. U djece mlađe od 12 godina mogu biti potrebne više doze ili češće davanje injekcija, a uobičajena doza je 50 do 60 IU po kilogramu tjelesne težine koja se daje jedanput svakih 7 dana.

Ako primijenite više lijeka ALPROLIX nego što ste trebali

Čim prije obavijestite liječnika. Uvijek primijenite ALPROLIX točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako ste zaboravili primijeniti ALPROLIX

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite dozu čim se sjetite i potom nastavite uzimati doze prema uobičajenom rasporedu. Ako niste sigurni što učiniti, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako prestanete primjenjivati ALPROLIX

Nemojte prestati primjenjivati ALPROLIX bez savjetovanja s liječnikom. Ako prestanete primjenjivati ALPROLIX, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće prestati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako nastane teška, iznenadna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija), odmah se mora prekinuti davanje injekcije. Morate se odmah obratiti liječniku ako osjetite bilo koji od sljedećih simptoma alergijske reakcije: oticanje lica, osip, generalizirani svrbež, koprivnjaču, stezanje u prsnom košu, otežano disanje, žarenje i peckanje na mjestu primjene injekcije, zimicu, navale crvenila, glavobolju, opće loše osjećanje, mučninu, nemir, ubrzan rad srca i nizak krvni tlak.

Uz ovaj lijek mogu nastati sljedeće nuspojave.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): glavobolja, utrnulost ili trnci u ustima, bol u slabinama uz krv u mokraći (opstruktivna uropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): omaglica, promjena osjeta okusa, neugodan zadah iz usta, osjećaj umora, bol na mjestu injekcije, ubrzani otkucaji srca, krv u mokraći (hematurija), bol u slabinama (bubrežne kolike), nizak krvni tlak i smanjeni apetit.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ALPROLIX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Drugi je način da se ALPROLIX čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednog razdoblja ne duljeg od 6 mjeseci. Molimo da zabilježite na kutiju datum kad ste izvadili ALPROLIX iz hladnjaka i ostavili ga na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako se čuvao na sobnoj temperaturi dulje od 6 mjeseci.

ALPROLIX se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka ALPROLIX, treba je primijeniti u roku od 6 sati kad se čuva na sobnoj temperaturi. Otopinu nakon pripreme ne držite u hladnjaku. Zaštitite otopinu od izravnog sunčevog svjetla.

Pripremljena otopina bit će bistra do blago zamućena i bezbojna. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je mutan ili sadrži vidljive čestice.

Ovaj je lijek samo za jednokratnu primjenu.

Neprimijenjenu otopinu zbrinite na odgovarajući način. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ALPROLIX sadrži

Prašak:

- Djelatna tvar je eftrenonakog alfa (fuzijski protein rekombinantnog faktora zgrušavanja krvi IX i Fc fragmenta). Jedna bočica lijeka ALPROLIX nominalno sadrži 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU eftrenonakoga alfa.
- Drugi sastojci su saharoza, L-histidin, manitol, polisorbitat 20, natrijev hidroksid i kloridna kiselina. Ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija, pogledajte dio 2.

Otapalo:

5 ml natrijevog klorida i vode za injekcije

Kako ALPROLIX izgleda i sadržaj pakiranja

ALPROLIX se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Prašak je bijeli do gotovo bijeli prašak ili kolačić. Otapalo priloženo za pripremu otopine koja će se ubrizgati je bistra, bezbojna tekućina. Nakon pripreme otopina koja će se ubrizgati je bistra do blago zamućena i bezbojna.

Jedno pakiranje lijeka ALPROLIX sadrži 1 bočicu praška, 5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 klip, 1 nastavak za bočicu, 1 komplet za infuziju, 2 alkoholom natopljene vatiće, 2 flastera i 1 kompresu od gaze.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 2961 83236

e-mail: mail.cz@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.

Tel. + 30 210 7264067

e-mail: info.greece@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL

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

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tél: +33 1 85 78 03 40
e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna
Podružnica Zagreb
Tel: +385 1777 6836
e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

România

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala
Bucuresti
Tel: +403 1229 5196
e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v
Sloveniji
Tel: +386 1 828 0538
e-mail: mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +421 2 3211 1540
e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

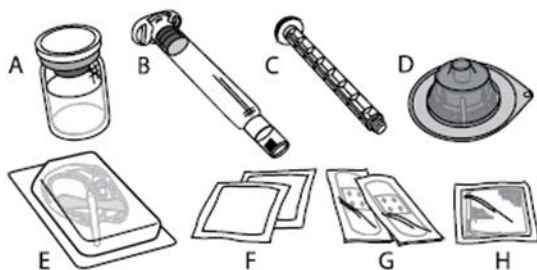
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Molimo pogledajte na drugoj strani Upute o lijeku dio 7. Upute za pripremu i primjenu

7. Upute za pripremu i primjenu

Sljedeći postupak opisuje pripremu i primjenu lijeka ALPROLIX.

ALPROLIX se primjenjuje injekcijom u venu (i.v.) nakon otapanja praška za injekciju otapalom iz priložene napunjene štrcaljke. Pakiranje lijeka ALPROLIX sadrži:



- A) 1 bočicu s praškom
- B) 5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki
- C) 1 klip
- D) 1 nastavak za bočicu
- E) 1 komplet za infuziju
- F) 2 alkoholom natopljene vaticice
- G) 2 flastera
- H) 1 kompresu od gaze

ALPROLIX se ne smije miješati s drugim otopinama za injekciju ili infuziju.

Operite ruke prije otvaranja pakiranja.

Priprema:

1. Provjerite naziv i jačinu na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži pravi lijek. Provjerite rok valjanosti na kutiji lijeka ALPROLIX. Nemojte primijeniti lijek ako je istekao rok valjanosti.
2. Ako se ALPROLIX čuvao u hladnjaku, dopustite da bočica lijeka ALPROLIX (A) i štrcaljka s otapalom (B) postignu sobnu temperaturu prije primjene. Nemojte koristiti vanjski izvor topline.
3. Postavite bočicu na čistu, ravnu površinu. Uklonite plastični zatvarač s bočice lijeka ALPROLIX.

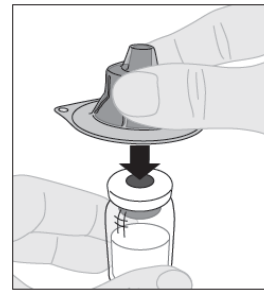


4. Obrišite vrh bočice jednom od alkoholom natopljenih vatica (F) priloženih u pakiranju te ostavite da se osuši na zraku. Nemojte dodirivati vrh bočice nakon što ste ga obrisali i pazite da ni sa čim ne dođe u dodir.

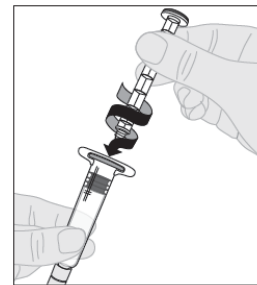


5. Odvojite zaštitni papirni pokrov s prozirne plastike nastavka za bočicu (D). Nemojte odvajati nastavak od njegovog zaštitnog zatvarača. Nemojte dodirivati unutrašnjost pakiranja nastavka za bočicu.

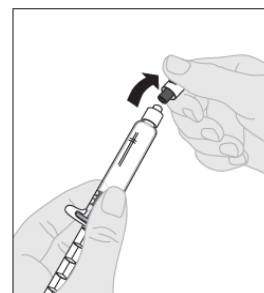
6. Držeći nastavak za bočicu u njegovom zaštitnom zatvaraču, postavite ga točno iznad vrha bočice. Čvrsto ga pritisnite prema dolje dok ne sjedne na mjesto na vrhu bočice, tako da šiljak nastavka probije čep bočice.

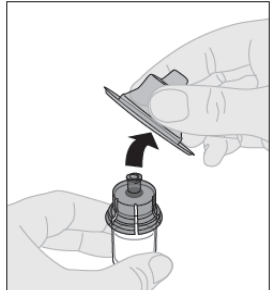
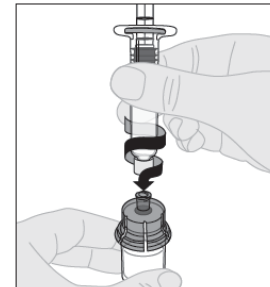
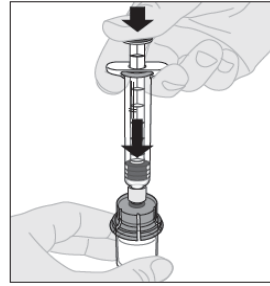
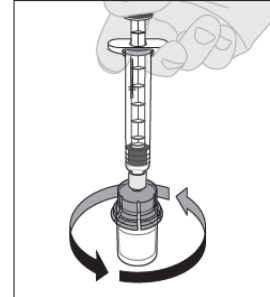


7. Spojite klip (C) sa štrcaljkom s otapalom tako što ćete uvesti vrh klipa u otvor za klip na štrcaljki. Zakrenite čvrsto klip u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto postavljen u štrcaljki.

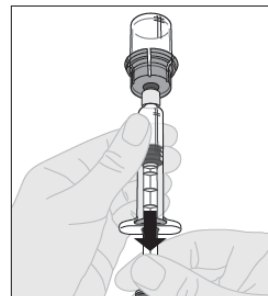


8. Odlomite bijeli, plastični zatvarač za zaštitu od otvaranja sa štrcaljke s otapalom tako što ćete ga savijati na perforiranom mjestu dok se ne odvoji. Odložite zatvarač sa strane tako što ćete ga postaviti vrhom nadolje na ravnu površinu. Nemojte dodirivati unutrašnjost zatvarača ili vrh štrcaljke.

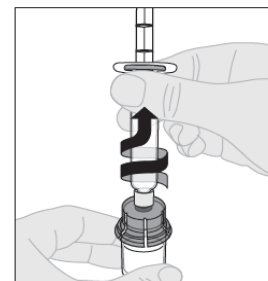


<p>9. Podignite zaštitni zatvarač s nastavka i zbrinite ga.</p>	
<p>10. Štrcaljku s otapalom spojite s nastavkom za bočicu tako što ćete vrh štrcaljke uvesti u otvor nastavka. Čvrsto pritisnite i zakrenite štrcaljku u smjeru kazaljke na satu dok se ne uspostavi čvrsti spoj.</p>	
<p>11. Polako potiskujte klip kako biste ubrizgali cjelokupno otapalo u bočicu lijeka ALPROLIX.</p>	
<p>12. Uz štrcaljku i dalje spojenu s nastavkom i klipom potisnutim prema dolje, vrtite laganim kružnim pokretima sve dok se prašak ne otopi. Nemojte tresti.</p>	
<p>13. Pripremljena otopina mora se vizualno pregledati prije primjene. Otopina izgledom mora biti bistra do blago zamućena i bezbojna. Nemojte primijeniti otopinu ako je mutna ili sadrži vidljive čestice.</p>	

14. Pazeći da je klip štrcaljke i dalje potisnut do kraja, okrenite bočicu naopako. Polako povlačite klip kako biste izvukli otopinu kroz nastavak za bočicu natrag u štrcaljku.



15. Odvojite štrcaljku od nastavka za bočicu nježnim povlačenjem i zakretanjem bočice u suprotnom smjeru od kazaljke na satu.



Napomena: Ako primjenjujete više od jedne bočice lijeka ALPROLIX po injekciji, svaka se bočica mora pripremiti zasebno prema prethodnim uputama (koraci 1 do 13) i štrcaljka s otapalom mora se ukloniti, a nastavak za bočicu ostaviti na mjestu. Može se uporabiti jedna velika štrcaljka s *luer-lock* spojem za izvlačenje pripremljenog sadržaja iz svake pojedine bočice.

16. Zbrinite bočicu i nastavak.

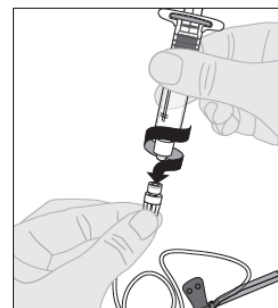
Napomena: Ako se otopina ne primijeni odmah, zatvarač štrcaljke treba pažljivo vratiti na vrh štrcaljke. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke ili unutrašnjost zatvarača.

Nakon pripreme, ALPROLIX se može čuvati na sobnoj temperaturi najviše 6 sati prije primjene. Nakon tog vremena pripremljeni lijek ALPROLIX treba zbrinuti. Zaštitite ga od izravnog sunčevog svjetla.

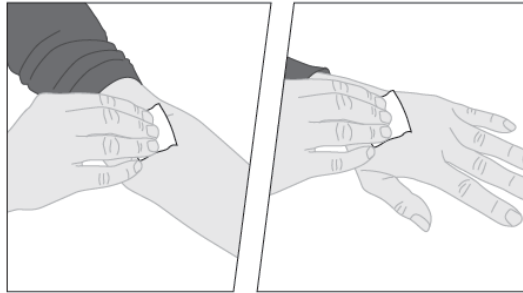
Primjena (injekcija u venu):

ALPROLIX treba primijeniti pomoću kompleta za infuziju (E) priloženog u ovom pakiranju.

1. Otvorite pakiranje kompleta za infuziju i uklonite zatvarač na kraju cijevi. Spojite štrcaljku s pripremljenom otopinom lijeka ALPROLIX na kraj cijevi kompleta za infuziju tako što ćete je zakrenuti u smjeru kazaljke na satu.



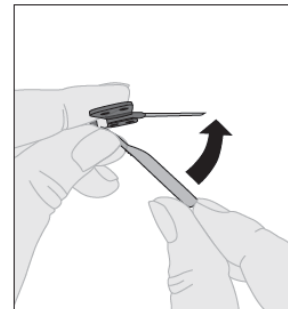
2. Po potrebi stavite povjesku i pripremite mjesto za injekciju tako što ćete dobro obrisati kožu drugom alkoholom natopljenom vaticom priloženom u pakiranju.



3. Uklonite sav zrak iz cijevi kompleta za infuziju sporim potiskivanjem klipa sve dok tekućina ne dosegne iglu kompleta za infuziju. Nemojte potisnuti otopinu kroz iglu. Uklonite prozirni plastični štitnik s igle.

4. Uvedite iglu kompleta za infuziju u venu prema uputama Vašeg liječnika ili medicinske sestre i uklonite povjesku. Ako želite, možete uporabiti jedan od flastera (G) priloženih u pakiranju kako biste pričvrstili plastična krilca igle na mjesto davanja injekcije. Pripremljeni lijek treba ubrizgavati u venu tijekom nekoliko minuta. Liječnik Vam može promijeniti preporučenu brzinu ubrizgavanja kako bi Vam primjena bila ugodnija.

5. Nakon što završite s davanjem injekcije i izvadite iglu, morate presaviti štitnik za iglu i u njega zatvoriti iglu.



6. Molimo da na siguran način zbrinete upotrijebljenu iglu, svu neprimijenjenu otopinu, štrcaljku i praznu bočicu u odgovarajući spremnik za medicinski otpad, jer se drugi mogu ozlijediti ovim priborom ako ga se ne zbrine na odgovarajući način. Nemojte ponovno koristiti ovaj pribor.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za eftrenonakog alfa, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Nakon ocjene dostupnih dokaza, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet potvrdio je signal o preosjetljivosti i sukladno tome ažurirao dijelove 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka.

Preosjetljivost je poznata nuspojava u kontekstu liječenja koagulacijskim faktorima, s time da anafilaksija predstavlja najteži oblik reakcije preosjetljivosti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za eftrenonakog alfa, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže eftrenonakog alfa nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.