

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ALPROLIX 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ALPROLIX 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett nominalment fih 250 IU ta' eftrenonacog alfa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih madwar 50 IU ta' eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett nominalment fih 500 IU ta' eftrenonacog alfa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih madwar 100 IU ta' eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett nominalment fih 1000 IU ta' eftrenonacog alfa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih madwar 200 IU ta' eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett nominalment fih 2000 IU ta' eftrenonacog alfa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih madwar 400 IU ta' eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett nominalment fih 3000 IU ta' eftrenonacog alfa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih madwar 600 IU ta' eftrenonacog alfa.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) tiġi stabbilita bl-użu tat-test ta' tagħqid tad-demem ta' stadju wiehed tal-Farmakopea Ewropea kontra standard in-house li huwa referenzjat mal-istandard ta' fattur IX tal-WHO. L-attività speċifika ta' ALPROLIX hi ta' 55-84 IU/mg proteina.

Eftrenonacog alfa (fattur tal-koagulazzjoni IX uman rikombinanti, proteina tal-fużjoni Fc (rFIXFc)) għandu 867 aċidi amminiċi. Hu prodott ta' fattur ta' purità għolja magħmul permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'razza ta' ċelluli ta' kliewi embrijoniċi tal-bniedem (*human embryonic kidney* - HEK) mingħajr iż-żieda ta' kwalunkwe proteina esoġena derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-kultura taċ-ċelluli, purifikazzjoni jew formulazzjoni finali.

Eċċipjent b'effett maġħruf:

0.3 mmol (6.4 mg) ta' sodium f' kull kunjett.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Trab: trab jew kejk *lyophilised*, minn abjad sa *offwhite*.

Solvent: Is-soluzzjoni hi ċara sa bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u l-profilassi ta' ħrug ta' demm f'pazjenti b'emofilija B (defiċjenza kongenitali ta' fattur IX).

ALPROLIX jista' jintuża għall-gruppi kollha ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tkun taħt is-superviżjoni ta' tabib li jkollu esperjenza fil-kura tal-emofilija.

Pazjenti li ma kinux ġew ikkurati fil-passat

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ALPROLIX f'pazjenti li ma kinux ġew ikkurati fil-passat għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Monitoraġġ tal-kura

Matul il-kors tal-kura, huwa rrakkomandat li jiġu stabbiliti b'mod xieraq il-livelli adatti ta' fattur IX biex jiggwidaw id-doża li għandha tingħata u l-frekwenza ta' injezzjonijiet ripetuti. Pazjenti individwali jistgħu jvarjaw fir-rispons tagħhom għal fattur IX, billi juru *half-lives* u rkupri differenti. Id-doża bbażata fuq il-piż tal-ġisem tista' tkun teħtieġ aġġustament f'pazjenti b'piż nieqes jew b'piż żejjed. B'mod partikulari, fil-każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri, hu indispensabbli li jsir monitoraġġ preċiż tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi tal-koagulazzjoni (attività ta' fattur IX fil-plażma).

Meta jintuża analiżi ta' għaqid tad-demem ta' stadju wiehed ibbażat fuq il-hin ta' thromboplastin (aPTT) *in vitro* biex tiġi stabbilita l-attività ta' fattur IX fil-kampjuni tad-demem tal-pazjenti, ir-riżultati tal-attività ta' fattur IX fil-plażma jistgħu jiġu affettwati b'mod sinifikanti kemm mit-tip ta' reagent aPTT kif ukoll mill-istandard ta' referenza użat fl-assaġġ. Dan hu ta' importanza partikulari meta jinbidel il-laboratorju u/jew ir-reagent li jintużaw fl-analiżi.

Kejl bl-analiżi ta' għaqid tad-demem ta' stadju wiehed li jutilizza reagent aPTT ibbażat fuq kaolin, x'aktarx li se jirriżulta f'sottovalutazzjoni tal-livell ta' attività.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq is-severità tad-defiċjenza ta' fattur IX, fuq il-post u l-ammont ta' ħrug tad-demem, u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur IX rikombinanti Fc mogħti hu espress f'Unitajiet Internazzjonali (*International Units* - IU), li huma marbuta mal-istandard attwali tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (*World Health Organization* - WHO) għal prodotti ta' fattur IX. L-attività ta' fattur IX fil-plażma hija mfissra jew bħala perċentwali (meta mqabbla mal-plażma normali tal-bniedem) jew bħala Unitajiet Internazzjonali (meta mqabbla mal-Istandard Internazzjonali għal fattur IX fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda ta' attività ta' fattur IX rikombinanti Fc hi ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur IX f'mL wieħed ta' plażma normali tal-bniedem.

Kura meta hemm bżonn

Il-kalkolu tad-doża meħtieġa ta' fattur IX rikombinanti Fc hu bbażat fuq is-sejba empirika li Unità Internazzjonali (IU) waħda ta' fattur IX għal kull kg ta' piż tal-ġisem tgħolli l-attività ta' fattur IX fil-plażma b'1% tal-attività normali (IU/dL). Id-doża meħtieġa tiġi stabbilita bl-użu tal-formula li ġejja:

Unitajiet meħtieġa = piż tal-ġisem (kg) x żieda mixtieqa ta' fattur IX (%) (IU/dL) x {*reciprocal* tal-irkupru osservat (IU/kg kull IU/dL)}

L-ammont li għandu jingħata u l-frekwenza tal-ġħoti għandhom dejjem jiġu orjentati skont l-effettività klinika fil-każ individwali. Jekk doża ripetuta tkun meħtieġa biex tikkontrolla l-ħruġ ta' demm, it-titwil tal-*half-life* ta' ALPROLIX għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 5.2). Il-ħin tal-attività massima mhux mistenni li jittardja.

Fil-każ tal-avvenimenti emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur IX m'għandhiex taqa' taħt il-livell ta' attività ta' plażma mogħti (f'% tan-normal jew f'IU/dL) fil-perjodu korrispondenti. Tabella 1 li ġejja tista' tintuża biex tkun ta' gwida għad-dożaġġ f'episodji ta' ħruġ ta' demm u operazzjoni:

Tabella 1: Gwida għad-dożagġ ta' ALPROLIX għall-kura ta' episodji ta' hruġ ta' demm u operazzjoni **Grad ta' hruġ ta' demm/Tip ta' proċedura kirurġika** **Livell meħtieġ ta' fattur IX (%) (IU/dL)** **Frekwenza tad-dożi (sigħat)/Tul tat-terapija (jiem)**

Grad ta' hruġ ta' demm/Tip ta' proċedura kirurġika	Livell meħtieġ ta' fattur IX (%) (IU/dL)	Frekwenza tad-dożi (sigħat)/Tul tat-terapija (jiem)
<u>Emorraġġja</u>		
Emartrozi bikrija, hruġ ta' demm mill-muskoli jew mill-ħalq	20-40	Irrepeti l-injezzjoni kull 48 siegħa, sakemm l-episodju ta' hruġ ta' demm, hekk kif indikat mill-uġiġħ, jgħaddi, jew sakemm jinkiseb il-fejqan.
Emartrozi iktar estensiva, hruġ ta' demm mill-muskoli jew ematoma	30-60	Irrepeti l-injezzjoni kull 24 sa 48 siegħa sakemm l-uġiġħ u d-diżabilità akuta jkunu għaddeu.
Emorraġġi ta' theddida għall-ħajja	60-100	Irrepeti l-injezzjoni kull 8 sa 24 siegħa, sakemm it-theddida tgħaddi.
<u>Operazzjoni</u>		
Operazzjoni minuri li tinkludi estrazzjoni ta' sinna	30-60	Irrepeti l-injezzjoni wara 24 siegħa, skont il-ħtieġa sakemm jinkiseb il-fejqan ¹ .
<u>Operazzjoni maġġuri</u>	80-100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjoni kull 8 sa 24 siegħa skont il-ħtieġa sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-inqas 7 ijiem biex iżżomm l-attività ta' fattur IX ta' 30% sa 60% (IU/dL).

¹ F'xi pazjenti u ċirkustanzi, l-intervall tad-dożagġ jista' jiġi mtawwal għal sa 48 siegħa (ara sezzjoni 5.2 għal dejta farmakokinetika).

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-hruġ ta' demm, il-korsijiet tal-bidu rakkomandati huma jew:

- 50 IU/kg darba kull ġimgħa, aġġusta d-doża skont ir-rispons individwali jew
- 100 IU/kg darba kull 10 ijiem, aġġusta l-intervall skont ir-rispons individwali. Xi pazjenti li jkunu kkontrollati tajjeb fuq kors ta' darba kull 10 ijiem jistgħu jiġu ttrattati fuq intervall ta' 14-il ġurnata jew aktar.

L-ogħla doża rakkomandata għall-profilassi hi ta' 100 IU/kg

Popolazzjoni anzjana

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Għat-tfal taħt l-età ta' 12-il sena, jistgħu jkunu meħtieġa dożi oġhla jew aktar frekwenti u d-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 50-60 IU/kg kull 7 ijiem. Għal adolexxenti ta' 12-il sena u aktar, ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża huma l-istess bħal daww tal-adulti. Ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

L-ogħla doża rakkomandata għall-profilassi hi ta' 100 IU/kg.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

F'każ ta' għoti mill-pazjent stess jew għoti mill-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent, hu meħtieġ taħriġ xieraq.

ALPROLIX għandu jiġi injettat ġol-vina fuq perjodu ta' diversi minuti. Ir-rata tal-għoti għandha tiġi stabbilita skont il-livell ta' kumdità tal-pazjent u m'għandhiex taqbeż 10 mL/min.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva (fattur tal-koagulazzjoni IX uman rikombinanti, u/jew dominju Fc) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku ġew irrappurtati b'ALPROLIX. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu l-użu tal-prodott mediċinali immedjatament u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu horriqija, urtikarja ġeneralizzata, tagħfis fis-sider, tħarhir, pressjoni baxxa, u anafilassi.

F'każ ta' xokk anafilattiku, għandha tiġi implimentata kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Wara kura ripetuta bi prodotti li fihom fattur IX tal-koagulazzjoni uman, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) li għandhom jiġu kkwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BUs) billi jintuża ttestjar bijoloġiku adattat.

Kien hemm rapporti fil-letteratura li urew korrelazzjoni bejn l-okkorrenza ta' inibitur ta' fattur IX u reazzjonijiet allergiċi. Għalhekk, pazjenti li jkollhom reazzjonijiet allergiċi għandhom jiġu evalwati għall-preżenza ta' inibitur. Għandu jiġi nnutat li pazjenti b'inibitur tal-fattur IX jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' anafilassi bi sfida (*challenge*) sussegwenti b'fattur IX.

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi bi prodotti ta' fattur IX, l-għotjiet inizjali ta' fattur IX, skont il-gudizzju tat-tabib kuranti, għandhom isiru taħt osservazzjoni medika fejn kura medika xierqa għal reazzjonijiet allergiċi tkun tista' tiġi pprovduta.

Tromboemboliżmu

Minhabba r-riskju potenzjali ta' kumplikazzjonijiet trombotiċi bi prodotti ta' fattur IX, għandha tinbeda sorveljanza klinika għal sinjali bikrin ta' koagulopatija trombotika u konsumattiva b'testijiet bijoloġiċi adatti meta dan il-prodott jingħata lil pazjenti b'mard tal-fwied, lil pazjenti wara li jkunu għamli xi operazzjoni, lil trabi tat-twelid, jew lil pazjenti li qegħdin f'riskju ta' fenomeni trombotiċi jew koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (*disseminated intravascular coagulation*, (DIC)). Il-benefiċċju tal-kura b'ALPROLIX f'dawn is-sitwazzjonijiet għandu jiġi mkejjejl kontra r-riskju ta' dawn il-kumplikazzjonijiet.

Avvenimenti kardjovaskulari

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari eżistenti, terapija ta' sostituzzjoni b'FIX tista' żżid ir-riskju kardjovaskulari.

Kumplikazzjonijiet marbuta mal-kateter

Jekk ikun meħtieġ apparat għal aċċess venuż ċentrali (*central venous access device*, CVAD), ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batterimija u trombozi fis-sit tal-kateter, għandu jiġi kkunsidrat.

Reġistrazzjoni tan-numru tal-lott

Hu rakkomandat bil-qawwa li kull darba li ALPROLIX jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġi rreġistrat sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti u tfal.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Dan il-prodott mediċinali fih 0.3 mmol (jew 6.4 mg) ta' sodium f'kull kunjett. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-ebda interazzjoni ta' ALPROLIX ma' prodotti mediċinali oħra ma giet irrapportata. Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala u treddiġh

Ma sarux studji b'ALPROLIX dwar ir-riproduzzjoni fl-animali. Twettaq studju dwar it-trasferiment plaċentali fil-ġrieden (ara sezzjoni 5.3). Ibbażat fuq l-okkorrenza rari ta' emofilija B fin-nisa, l-esperjenza dwar l-użu ta' fattur IX waqt it-tqala u t-treddiġh mhijiex disponibbli. Għalhekk, fattur IX għandu jintuża matul it-tqala u t-treddiġh jekk ikun indikat b'mod ċar biss.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-fertilità. Ma sar l-ebda studju b'ALPROLIX dwar il-fertilità fl-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ALPROLIX m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jinkludu anġjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, fwawar, urtikarja ġeneralizzata, uġiġh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letarġija, dardir, nuqqas ta' kwiet, takikardija, tagħfis tas-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u jistgħu, f'ċerti każijiet, jaggravaw għal anafilassi severa (li tinkludi xokk). F'xi każijiet, dawn ir-reazzjonijiet aggravaw għal anafilassi gravi, u sehew f'assoċjazzjoni temporanja mill-qrib mal-iżvilupp ta' inibituri ta' fattur IX (ara wkoll 4.4). Sindrome nefrotika giet irrapportata wara tentattiv ta' induzzjoni ta' tolleranza immuni f'pazjenti b'emofilija B b'inibituri ta' fattur IX u bi storja medika ta' reazzjonijiet allergiċi.

Pazjenti b' emofilja B jistgħu jiżviluppaw antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) għal fattur IX. Jekk jiżviluppaw dawn l-inibituri, il-kundizzjoni tista' tidher bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru speċjalizzat tal-emofilja.

Hemm riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi wara l-ġhotti ta' prodotti li fihom fattur IX, b'riskju oghla għal preparazzjonijiet b'purità baxxa. L-użu ta' prodotti li fihom fattur IX b'purità baxxa ġie assoċjat ma' episodji ta' infart mijokardijaku, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (*disseminated intravascular coagulation*), trombożi venuża u emboliżmu pulmonari. L-użu ta' fattur IX b'purità għolja rari jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet tromboemboliċi.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi fit-tabella hawn taħt ġew osservati f' total ta' 153 pazjent b' emofilja B severa fi studji kliniċi ta' fażi III u fi studju ta' estensjoni. In-numru totali ta' jiem ta' esponiment kien ta' 17,080 b' medjan ta' 100 (medda 1-351) jum ta' esponiment għal kull individwu.

Tabella 2 ipprezentata hawn taħt hi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-frekwenzi ġew evalwati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont kemm huma serji, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati għal ALPROLIX fil-provi klinici

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjonijiet avversi	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras Sturdament Indeboliment fis-sens tat-togħma	Komuni Mhux komuni Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Parestesija orali Nifs li jkun fih ir-riħa	Komuni Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Uropatija ostruttiva Ematurija Kolika tal-kliewi	Komuni Mhux komuni Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja Uġiġh fis-sit tal-infużjoni	Mhux komuni Mhux komuni

Esperjenza ta' Wara t-Tqegħid fis-Suq

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu osservati żvilupp ta' inibitur ta' FIX u sensitività eċċessiva (inkluża anafilassi).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu simili għal dawk fl-adulti. Għall-grad u l-karatterizzazzjoni tal-età tad-database tas-sigurtà fit-tfal, ara sezzjoni 5.1

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

L-effetti ta' doži oġhla minn dawk rakkomandati ta' ALPROLIX ma ġewx ikkaratterizzati.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini kontra l-emorraġiji; fattur IX tal-koagulazzjoni tad-demem, Kodiċi ATC: B02BD04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fattur IX hu glikoproteina b'katina waħda, b'piż molekulari ta' madwar 68,000 Dalton. Huwa fattur ta' koagulazzjoni li jiddependi fuq il-vitamina K. Fattur IX jiġi attivat minn fattur XIa fil-*pathway* tal-koagulazzjoni intrinsika, u minn fattur VII/kumplessi tal-fattur tat-tessut fil-linja estrinsika. Fattur IX attivat, flimkien ma' fattur VIII attivat, jattiva fattur X. Fattur X attivat jibdel prothrombin għal thrombin. Thrombin imbagħad jibdel fibrinogen għal fibrin, u b'hekk jiforma embolu. Emofilija B hi disturb ereditarju tal-koagulazzjoni tad-demem assoċjat ma' X, minħabba livelli mnaqqa ta' fattur IX u tirriżulta fi ħruġ ta' demm fil-ġogi, fil-muskoli jew fl-organi interni, li jkun jew spontanju jew b'riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Permezz tat-terapija tas-sostituzzjoni, il-livell fil-plażma ta' fattur IX jiżdied, u b'hekk jippermetti l-korrezzjoni temporanja tad-defiċjenza tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenzi tal-ħruġ tad-demem.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) hu proteina tal-fużjoni totalment rikombinanti li taġixxi fit-tul, li tinkludi fattur tal-koagulazzjoni IX uman rikombinanti, marbut b'mod kovalenti mad-dominju Fc ta' immunoglobulina umana G1 u prodotta minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Ir-reġjun Fc ta' immunoglobulina umana G1 jehel mar-riċettur Fc ta' trabi tat-twelid. Dan ir-riċettur hu espress matul il-ħajja bħala parti mill-*pathway* li tiffirma b'mod naturali li ttiproteġi l-immunoglobulini minn degradazzjoni lisosomali billi jagħmel *cycling* ta' dawn il-proteini lura fiċ-ċirkolazzjoni. Dan jirriżulta fil-*half-life* twila tagħhom fil-plażma.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' ALPROLIX ġew evalwati f'żewġ studji importanti hafna, multinazzjonali u open-label; studju ta' fażi 3, magħruf bħala studju I, u studju pedjatriku ta' fażi 3, magħruf bħala studju II (ara Popolazzjoni pedjatrika).

Studju I qabbel l-effikaċja ta' kull wieħed minn 2 korsijiet ta' kura profilattika (intervall fiss ta' kull ġimgħa u intervall individwalizzat) ma' kura meta hemm bżonn. L-istudju rreġistra total ta' 123 pazjent raġel li ġew ikkurati fil-passat (minn 12 sa 71 sena) b'emofilja B severa ($\leq 2\%$ ta' attività FIX endoġena). Il-pazjenti kollha rċievew kura b'ALPROLIX u ġew segwiti għal massimu ta' 77 ġimgħa.

Fil-parti tal-istudju b'intervall fiss ta' kull ġimgħa, l-individwi rċievew ALPROLIX għal profilassi ta' rutina li tibda b'50 IU/kg. Fil-parti tal-istudju b'intervall individwalizzat, l-individwi nġataw ALPROLIX għal profilassi ta' rutina b'doża fissa ta' 100 IU/kg f'intervall ta' dożaġġ li jibda kull 10 t'ijiem. Barra minn hekk, studju I evalwa l-effikaċja emostatika fil-kura ta' episodji ta' ħruġ ta' demm u stabbilizza l-effikaċja emostatika matul l-immaniġġjar perioperattiv f'individwi li kienu qed isirulhom proċeduri kirurġiċi maġġuri.

Profilassi fissa darba fil-ġimgħa u intervall individwalizzat:

Għal individwi evalwabbli rreġistrati fil-parti tal-istudju ta' studju I dwar profilassi b'intervall fiss ta' kull ġimgħa, il-medjan tad-doża ta' kull ġimgħa kien 45.17 IU/kg (medda interkwartili ta' 38.1-53.7). Għal individwi evalwabbli rreġistrati fil-parti tal-istudju ta' studju I dwar profilassi b'intervall individwalizzat, il-medjan tal-intervall kien ta' 12.53 jiem (medda interkwartili ta' 10.4-13.4).

Ir-Rati Medjani Annwalizzati ta' Ħruġ ta' Demm (*Annualised Bleeding Rates, ABR*) f'individwi evalwabbli għall-effikaċja kienu ta' 2.95 (medda interkwartili ta' 1.01-4.35) għal individwi fuq profilassi b'intervall fiss ta' ġimgħa, 1.38 (medda interkwartili ta' 0.00-3.43) għal individwi fuq intervall individwalizzat, u 17.69 (medda interkwartili ta' 10.77-23.24) għal individwi fuq kura meta hemm bżonn. L-ebda episodji ta' ħruġ ta' demm ma seħhew fi 42% tal-individwi waqt li kienu fuq profilassi individwalizzata, u fi 23.0% tal-individwi waqt li kienu fuq profilassi ta' kull ġimgħa. Kien hemm proporzjon aktar baxx ta' individwi fi profilassi b'intervall individwalizzat b'mira magħquda ta' ≥ 1 fil-linja bażi milli fi profilassi ta' kull ġimgħa (27.6% u 57.1%, rispettivament). Ta' min jinnota li l-ABR mhuwiex komparabbli bejn konċentri ta' fattur differenti u bejn studji kliniċi differenti.

Kura ta' ħruġ ta' demm: Mis-636 avveniment ta' ħruġ ta' demm osservati matul sudju I, 90.4% ġew ikkontrollati b'injezzjoni waħda, u globalment, 97.3% b'zewġ injezzjonijiet jew anqas. Il-medjan tal-medja tad-doża għal kull injezzjoni biex jiġi kkurat episodju ta' ħruġ ta' demm kien 46.07 (medda interkwartili 32.86-57.03) IU/kg. Id-doża globali medjana għall-kura ta' episodju ta' ħruġ ta' demm kienet ta' 51.47 IU/kg (medda interkwartili ta' 35.21-61.73) fil-parti tal-istudju dwar profilassi ta' kull ġimgħa, 49.62 IU/kg (35.71-94.82) fil-parti tal-istudju dwar profilassi b'intervall individwalizzat, u 46.58 IU/kg (33.33-59.41) fil-parti tal-istudju tal-kura meta hemm bżonn.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju II irreġistra total ta' 30 pazjent tfal subien li ġew ikkurati fil-passat, b'emofilja B severa ($\leq 2\%$ ta' attività FIX endoġena). Pazjenti kellhom inqas minn 12-il sena (15 kellhom < 6 snin u 15 kellhom minn 6 sa < 12 -il sena). Il-pazjenti kollha nġataw kura b'ALPROLIX u ġew segwiti għal massimu ta' 52 ġimgħa.

It-30 pazjenti kollha ġew ikkurati b'ALPROLIX fuq kors ta' doża bi profilassi individwalizzata li beda b'50-60 IU/kg kull 7 tjiem, b'aġġustament fid-doża għal massimu ta' 100 IU/kg, u intervall tad-dożaġġ għal minimu ta' darba fil-ġimgħa u massimu ta' darbtejn fil-ġimgħa.

Kors ta' Profilassi Individwalizzat:

Il-medjan tad-doża medja fil-gimġha ta' ALPROLIX kien ta' 59.40 IU/kg u (medda interkwartili, 52.95 sa 64.78 IU/kg) għal individwi li kellhom <6 snin, u 57.78 IU/kg (medda interkwartili, 51.67 sa 65.01 IU/kg) għal individwi li kellhom minn 6 sa <12-il sena. Globalment, l-intervall tad-dożaġġ medjan kien ta' 6.99 jiem (medda interkwartili, 6.94 sa 7.03), mingħajr ebda differenza fil-medjan tal-intervall tad-dożaġġ bejn il- gruppi (*cohorts*) tal-età. Bl-eċċezzjoni ta' pazjent wiehed li l-aħħar doża preskritta tiegħu kienet ta' 100 IU/kg kull 5 ijiem, l-aħħar doži preskritti tad-29 pazjent l-oħrajn kienu sa 70 IU/kg kull 7 ijiem. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' hruġ ta' demm fi 33% tal-individwi pedjatriċi.

Ir-rati medjani annwalizzati ta' hruġ ta' demm (*median annualised bleeding rates*) f'individwi li kellhom <12-il sena evalwabbli għall-effikaċja kienu ta' 1.97 (medda interkwartili ta' 0.00-3.13).

Kura ta' episodji ta' hruġ ta' demm: Mis-60 avveniment ta' hruġ ta' demm osservati matul studju II, 75% ġew ikkontrollati b'injezzjoni waħda, u b'mod generali, 91.7% tal-episodji ta' hruġ ta' demm ġew ikkontrollati b'żewġ injezzjonijiet jew inqas. Il-medjan tad-doża medja għal kull injezzjoni biex jiġi kkurat episodju ta' hruġ ta' demm kien ta' 63.51 (medda interkwartili 48.92-99.44) IU/kg. Il-medjan tad-doża totali biex jiġi kkurat episodju ta' hruġ ta' demm kien ta' 68.22 IU/kg (medda interkwartili, 50.89-126.19).

Immaniġġjar perioperattiv (profilassi kirurġika):

Twettqu total ta' 29 proċedura kirurġika maġġuri li ġew evalwati fi 19-il individwu (17-il adult, adolexxenti wiehed u pazjent pedjatriku wiehed li kellu <12-il sena) fi studju I u studju ta' estensjoni. Mid-29 operazzjoni maġġuri, 24 operazzjoni (82.8%) kienu jehtieġu doża waħda qabel l-operazzjoni biex tinżamm l-emostasi waqt l-operazzjoni. Il-medjan tad-doża medja għal kull injezzjoni sabiex tinżamm l-emostasi waqt l-operazzjoni kienet ta' 94.7 IU/kg (medda: 49 sa 152 IU/kg). Id-doża totali fil-jum tal-operazzjoni varjat minn 51 sa 318 IU/kg u d-doża totali fil-perjodu perioperattiv ta' 14-il jum varjat minn 60 sa 1,947 IU/kg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ALPROLIX twettqu f'pazjenti li ġew ikkurati fil-passat b'emofilija B severa. Dejta ppreżentata f'din is-sezzjoni inkisbet permezz ta' *assays* tat-tagħqid tad-demm ta' stadju wiehed b'reaġent aPTT ibbażat fuq is-silica, ikkalibrat kontra standards ta' fattur IX tal-plażma.

Il-propjetatiet farmakokinetiċi ġew evalwati fi 22 individwu (\geq 19-il sena) li kienu qed jirċievu ALPROLIX (rFIXFc). Wara perjodu washout ta' mill-inqas 120 siegħa (5 ijiem), l-individwi rċievew doża waħda ta' 50 IU/kg ta' ALPROLIX. Il-kampjuni farmakokinetiċi ngabru qabel id-doża u mbagħad sussegwentement fi 11-il punt ta' ħin sa 240 siegħa (10 ijiem) wara d-doża. Il-parametri farmakokinetiċi tal-analiżi mhux kompartmentali wara doża ta' 50 IU doża/kg ta' ALPROLIX huma ppreżentati f'Tabella 3.

Tabella 3: Parametri farmakokinetiċi ta' ALPROLIX (doża ta' 50 IU/kg)

Parametri farmakokinetiċi ¹	ALPROLIX (95% CI)
	N=22
Irkupru Inkrementali (IU/dL kull IU/kg)	0.92 (0.77-1.10)
AUC/Doża (IU*siegħa/dL kull IU/kg)	31.58 (28.46-35.05)
C _{max} (IU/dL)	46.10 (38.56-55.11)
CL (mL/siegħa/kg)	3.17 (2.85-3.51)
t _{1/2} (sigħat)	77.60 (70.05-85.95)
t _{1/2α} (sigħat) ²	5.03 (3.20-7.89)
t _{1/2β} (sigħat) ²	82.12 (71.39-94.46)
MRT (sigħat)	95.82 (88.44-106.21)
V _{ss} (mL/kg)	303.4 (275.1-334.6)
Żmien sa 1% (jiem) ²	11.22 (10.20-12.35)

¹ Il-parametri farmakokinetiċi huma ppreżentati fil-Medja Ġeometrika (95% CI)

² Dawn il-parametri farmakokinetiċi nkisbu mill-analiżi kompartmentali

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); C_{max} = attività massima (*maximum activity*); AUC = erja taht il-kurva ħin-attività ta' FIX (*area under the FIX activity time curve*); t_{1/2α} = distribuzzjoni tal-half-life (*distribution half-life*); t_{1/2β} = half-life tal-eliminazzjoni (*elimination half-life*); t_{1/2} = half-life terminali (*terminal half-life*); CL = tneħħija (*clearance*); V_{ss} = volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (*volume of distribution at steady-state*); MRT = ħin medju ta' residenza (*mean residence time*).

Il-half-life ta' eliminazzjoni ta' ALPROLIX (82 siegħa) hija influwenzata mir-reġjun FC, li f' mudelli tal-annimali intwera li huwa medjat minn *pathways* ċikliċi tar-riċettur Fc neonatali.

Mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni ġie żviluppat abbażi tad-dejta ta' attività FIX minn 161 individwu ta' kull età (minn sentejn sa 76 sena) li kienu jiżnu bejn 12.5 kg u 186.7 kg fit-tliet studji kliniċi (12-il individwu fi studju ta' fażi 1/2a studju, 123 individwu fi studju I u 26 individwu fi studju II). L-istima ta' CL (tneħħija) ta' ALPROLIX għal adult tipiku ta' 70 kg kienet ta' 2.30 dL/siegħa u l-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' ALPROLIX kien ta' 194.8 dL, rispettivament. Il-medja osservata (SD) tal-profil tal-attività u l-ħin wara doża waħda ta' ALPROLIX f'pazjenti b'emofilija B severa qed jintwera hawn taht (ara Tabella 4).

Tabella 4: Il-Medja Osservata tal--attività ta' FIX [IU/dL] wara doża waħda ta' ALPROLIX1 għal pazjenti ≥12-il sena

Doża (IU/kg)	10 mins	siegħa	3 sigħat	6 sigħat	24 siegħa	48 siegħa	96 siegħa	144 siegħa	168 siegħa	192 siegħa	240 siegħa	288 siegħa
50	52.9 (30.6)	34.5 (7.3)	28.7 (6.7)	25.1 (5.1)	15.1 (3.9)	9.7 (3.0)	5.0 (1.6)	3.4 (1.1)	3.2 (1.9)	2.6 (1.0)	2.1 (0.9)	NA
100	112 (24)	NA	77.1 (12.8)	NA	36.7 (8.0)	21.8 (4.8)	10.1 (2.6)	NA	4.81 (1.67)	NA	2.86 (0.98)	2.30 (0.94)

¹ Ara sezzjoni 4.2; NA: Mhux disponibbli

Popolazzjoni pedjatrika

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ALPROLIX ġew stabbiliti għall-adolessenti fi studju I (it-teħid ta' kampjuni farmakokinetiċi twestaq qabel id-doża, segwit minn evalwazzjoni f'punti multipli sa 336 siegħa (14-il jum) wara d-doża) u għat-tfal fi studju II (it-teħid ta' kampjuni farmakokinetiċi twestaq qabel id-doża, segwit minn evalwazzjoni f'7 punti ta' hin sa 168 siegħa (7 ijiem) wara d-doża). Tabella 5 tippreżenta l-parametri farmakokinetiċi kkalkulati mid-dejta pedjatrika ta' 35 individwu li kellhom inqas minn 18-il sena.

Tabella 5: Paragun tal-Parametri PK ta' ALPROLIX (rFIXFc) skont il-Kategorija ta' Età

Parametri PK ¹	Studju II		Studju I
	<6 snin (2, 4)	6 sa <12-il sena (6, 10)	12 sa <18-il sena (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dL kull IU/kg)	0.5989 (0.5152, 0.6752)	0.7170 (0.6115, 0.8407)	0.8470 (0.6767, 1.0600)
AUC/Doża (IU*siegħa/dL kull IU/kg)	22.71 (20.32, 25.38)	28.53 (24.47, 33.27)	29.50 (25.13, 34.63)
t_{1/2} (sigħat)	66.49 (55.86, 79.14)	70.34 (60.95, 81.17)	82.22 (72.30, 93.50)
MRT (sigħat)	83.65 (71.76, 97.51)	82.46 (72.65, 93.60)	93.46 (81.77, 106.81)
CL (mL/siegħa/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 Il-parametri PK li nkisbu mill-analiżi kompartmentali huma ppreżentati fil-Medja Ġeometrika (95% CI)

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); IR = irkupru inkrementali (*incremental recovery*); AUC = erja taħt il-kurva hin-attività ta' FIX (*area under the FIX activity time curve*); t_{1/2} = half-life terminali (*terminal half-life*); MRT = hin medju ta' residenza (*mean residence time*); CL = tneħħija (*clearance*); V_{ss} = volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (*volume of distribution at steady-state*)

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq test tat-tromboġenicità fil-fniek (mudell tal-Wessler stasis) u studji ta' effett tossiku minn doži u ripetuti (li kienu jinkludu evalwazzjoni ta' tossicità lokali, organi riproduttivi tal-irġiel u parametri elettrokardjografici) fil-firien u fix-xadini, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma twettqax studji biex jinvestigaw l-effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva jew l-iżvilupp embrijofetali. Fi studju dwar it-trasferiment plaċentali, intwera li ALPROLIX jgħaddi minn ġol-plaċenta f'ammonti żgħar fil-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Sucrose

L-histidine

Mannitol

Polysorbate 20

Sodium hydroxide (għal agġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal agġustament tal-pH)

Solvent

Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Is-sett tal-infużjoni ipprovdut biss għandu jintuża, għax il-kura tista' ma tirnaxix b'konsegwenza tal-adsorbiment ta' fattur IX tal-koagulazzjoni mal-uċuh interni ta' ċertu tagħmir tal-injezzjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

4 snin

Matul il-perjodu ta' kemm idum tajjeb, il-prodott jista' jinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wieħed li ma jaqbiżx is-6 xhur. Id-data ta' meta l-prodott jitneħħa mill-frigġ għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Wara hażna fit-temperatura tal-kamra, il-prodott ma jistax jitpoġġa lura fil-frigġ. Il-prodott m'għandux jintuża wara d-data ta' skadenza stampata fuq il-kunnett jew sitt xhur wara li tneħħi l-kartuna minn gol-frigġ, liema minnhom jiġi l-ewwel.

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal 6 sigħat meta jinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 30°C). Jekk il-prodott ma jintużax fi żmien 6 sigħat, għandu jintrema. Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent. Ahbi l-prodott minn xemx diretta.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi frigġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni

Kull pakkett fih:

- trab f'kunnett tal-ħġieġ ta' tip 1 b'tapp tal-lastku tal-chlorobutyl
- 5 mL ta' solvent f'siringa mimlija għal-lest tal-ħġieġ ta' tip 1 bi planger-tapp tal-lastku tal-bromobutyl
- lasta tal-planger waħda
- adapter sterili tal-kunnett għar-rikostituzzjoni
- sett sterilizzat għall-infużjoni wieħed
- biċċa(iet) bl-alkoħol

- stikk(ek)
- pad(s) tal-garża.

Daqs tal-pakkett ta' 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

It-trab għall-injezzjoni f'kull kunjett irid jiġi rikostitwit bis-solvent fornut (soluzzjoni ta' sodium chloride) mis-siringa mimlija għal-lest bl-użu tal-adapter sterili tal-kunjett għar-rikostituzzjoni.

Il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod sakemm it-trab kollu jkunu inhall.

Jekk jogħġbok ara l-fuljett ta' tagħrif għal informazzjoni addizzjonali dwar ir-rikostituzzjoni u l-ġhoti.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tidher ċara sa ffit opalexxenti, u bla kulur. Il-prodott mediċinali rikostitwit għandu jiġu eżaminat viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Tużax soluzzjonijiet li jkunu m'ajprin jew li jkollhom xi depożiti m'għandhomx jintużaw.

Dan il-prodott hu biex jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Mejju 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709-4627
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
11276 Stockholm
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ALPROLIX 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

ALPROLIX 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

eftrenonacog alfa

fattur tal-koagulazzjoni IX rikombinanti, proteina tal-fużjoni Fc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Trab: 250 IU ta' eftrenonacog alfa (madwar 50 IU/mL wara r-rikostituzzjoni)

Trab: 500 IU ta' eftrenonacog alfa (madwar 100 IU/mL wara r-rikostituzzjoni)

Trab: 1000 IU ta' eftrenonacog alfa (madwar 200 IU/mL wara r-rikostituzzjoni)

Trab: 2000 IU ta' eftrenonacog alfa (madwar 400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni)

Trab: 3000 IU ta' eftrenonacog alfa (madwar 600 IU/mL wara r-rikostituzzjoni)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab:

sucrose, L-histidine, mannitol, polysorbate 20, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent:

sodium chloride

ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: kunjett wiehed bit-trab, 5 mL ta' solvent f' siringa mimlija għal-lest, lasta tal-plaġer wahda, *adapter* tal-kunjett wiehed, sett tal-infużjoni wiehed, 2 biċċiet bl-alkoħol, 2 stiekek, garża wahda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Vidjo bl-istruzzjonijiet dwar kif tipprepara u tagħti ALPROLIX hu disponibbli billi tiskennja l-kodiċi QR bi smartphone jew permezz tal-website

Kodiċi QR biex tiġi inkluża + <http://www.alprolix-instructions.com/>

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Uża immedjatament jew fi żmien 6 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ahžen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Jista' jinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur. Ma jridx jitpoġġa lura fil-friġġ wara li jkun inħażen fit-temperatura tal-kamra.

Data meta tneħħa mill-friġġ:

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ALPROLIX 250 IU trab għall-injezzjoni

ALPROLIX 500 IU trab għall-injezzjoni

ALPROLIX 1000 IU trab għall-injezzjoni

ALPROLIX 2000 IU trab għall-injezzjoni

ALPROLIX 3000 IU trab għall-injezzjoni

eftrenonacog alfa
fattur tal-koagulazzjoni IX rikombinanti
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal ALPROLIX
sodium chloride
ilma għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ALPROLIX 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ALPROLIX 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ALPROLIX 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ALPROLIX 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ALPROLIX 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

eftrenonacog alfa fattur tal-koagulazzjoni IX rikombinanti , proteina tal-fużjoni Fc,

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu ALPROLIX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ALPROLIX
3. Kif għandek tuża ALPROLIX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ALPROLIX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti

1. X'inhu ALPROLIX u għalxiex jintuża

ALPROLIX fih is-sustanza attiva eftrenonacog alfa, fattur tal-koagulazzjoni IX rikombinanti, Fc proteina tal-fużjoni. Fattur IX hu proteina magħmula b'mod naturali fil-ġisem meħtieġa għad-demem biex jiffirma emboli u jwaqqaf il-ħruġ tad-demem.

ALPROLIX hu mediċina li tintuża għall-kura u l-prevenzjoni ta' ħruġ ta' demm fil-gruppi kollha ta' età ta' pazjenti b'emofilija B (disturb ta' ħruġ ta' demm li jintiret ikkawżat minn defiċjenza ta' fattur IX).

ALPROLIX jiġi ppreparat permezz ta' teknoloġija rikombinanti mingħajr iż-żieda ta' kwalunkwe komponent miksub mill-bniedem jew mill-animali fil-proċess tal-manifattura.

Kif jaħdem ALPROLIX

F'pazjenti b'emofilija B, fattur IX ikun nieqes jew ma jkunx jaħdem kif suppost. ALPROLIX jintuża biex jissostitwixxi l-fattur IX nieqes jew defiċjenti. ALPROLIX iżid il-livell ta' fattur IX fid-demem u

temporanjament jikkoreġi t-tendenza għal hrug ta' demm. Il-proteina tal-fużjoni Fc f' ALPROLIX iżżid it-tul ta' żmien li fih taħdem il-mediċina.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ALPROLIX

Tużax ALPROLIX:

- jekk inti allergiku għal eftrenonacog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża ALPROLIX.

- Hemm ċans żgħir li jista' jkollok reazzjoni anafilattika (reazzjoni allergika severa, li tiġi f'daqqa) għal ALPROLIX. Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi jistgħu jinkludu, ħakk ġeneralizzat, horriqija, tagħfis tas-sider, diffikultà biex tieħu nifs u pressjoni tad-demm baxxa. Jekk dawn is-sintomi jseħħu, waqqaf l-injezzjoni immedjatament u kkuntattja lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li l-hrug ta' demm tiegħek mhux qed jiġi kkontrollat bid-doża li tirċievi, għax jista' jkun hemm diversi raġunijiet għal dan. Pereżempju, il-formazzjoni ta' antikorpi (magħrufin ukoll bħala inibituri) għal fattur IX hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' sseħħ matul il-kura ta' emofilija B. L-antikorpi jipprevjenu l-kura milli taħdem kif suppost. Dan jiġi ċċekkjat mit-tabib tiegħek. Iżżid id-doża totali ta' ALPROLIX biex tikkontrolla l-hrug ta' demm tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Pazjenti b'inibitur tal-fattur IX jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' anaflassi matul kura fil-futur b'fattur IX. Għalhekk, jekk ikollok reazzjonijiet allergiċi bħal dawk deskritti hawn fuq, għandek tiġi ttestjata għall-preżenza ta' inibitur.

Prodotti li fihom fattur IX jistgħu iżidu r-riskju ta' emboli mhux mixtieqa tad-demm fil-ġisem tiegħek, speċjalment jekk għandek il-fatturi tar-riskju li jiżviluppaw emboli tad-demm. Sintomi possibbli ta' embolu tad-demm mhux mixtieq jistgħu jinkludu: uġiġh u/jew sensitività matul vina, nefha mhux mistennija ta' drieġh jew riġel, jew qtugħ ta' nifs għal għarrieda jew diffikultà biex tieħu n-nifs.

Kumplikazzjonijiet marbuta mal-kateter

Jekk tkun teħtieġ apparat għal aċċess venuż ċentrali (*central venous access device*, CVAD), ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, il-preżenza ta' batterji fid-demm u emboli tad-demm fis-sit tal-kateter, għandu jiġi kkunsidrat.

Dokumentazzjoni

Huwa rakkomandat bil-qawwa li kull darba li ALPROLIX jingħata, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati.

Mediċini oħra u ALPROLIX

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

ALPROLIX m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem l-magni.

ALPROLIX fih is-sodium

Din il-medicina fiha 6.4 mg ta' sodium f'kull kunjett wara l-preparazzjoni. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

3. Kif għandek tuża ALPROLIX

Il-kura b'ALPROLIX se tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti bl-emofilja. Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek (ara sezzjoni 7). Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

ALPROLIX jingħata bhala injezzjoni ġo vina. Inti jew xi hadd ieħor jista' jagħti ALPROLIX wara li tirċievu taħriġ adegwat. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi d-doża tiegħek ta' ALPROLIX (f'Unitajiet Internazzjonali jew "IU") li ser tirċievi. Id-doża sejra tiddependi fuq il -bżonnijiet individwali tiegħek għat-terapija ta' sostituzzjoni ta' fattur IX u fuq jekk tintużax għall-prevenzjoni jew għall-kura ta' ħruġ ta' demm. Kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li l-ħruġ ta' demm tiegħek ma jkunx qed jiġi kkontrollat bid-doża li tkun tirċievi.

Kemm ta' spiss se jkollok bżonn injezzjoni se jiddependi fuq kemm ALPROLIX jkun qed jaħdem tajjeb għalik. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet adattati tal-laboratorju biex jaċċerta li inti jkollok livelli adegwati ta' fattur IX fid-demm tiegħek.

Kura ta' ħruġ ta' demm

Id-doża ta' ALPROLIX tiġi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek u fuq il-livelli ta' fattur IX li jridu jinkisbu. Il-mira tal-livelli ta' fattur IX se tiddependi fuq is-severità u l-post tal-ħruġ ta' demm.

Prevenzjoni ta' ħruġ tad-demm

Jekk qed tuża ALPROLIX sabiex tipprevjeni ħruġ ta' demm, it-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża għalik.

Id-doża tas-soltu ta' ALPROLIX hi ta' 50 IU għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija darba kull ġimgħa jew 100 IU għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija darba kull 10 ijiem. Id-doża jew intervall jistgħu jiġu aġġustati mit-tabib tiegħek. F'xi każijiet, speċjalment f'pazjenti iżgħar, jista' jkun hemm bżonn ta' intervalli tad-dożaġġ iqsar jew doži oġhla.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

ALPROLIX jista' jintuża fi tfal u adolexxenti ta' kull età. Fi tfal taħt l-età ta' 12-il sena, jistgħu jkunu meħtieġa doži oġhla jew injezzjonijiet aktar frekwenti, u d-doża tas-soltu hi minn 50 sa 60 IU għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija darba kull 7 ijiem.

Jekk tuża ALPROLIX aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr. Dejjem għandek tuża ALPROLIX skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tinsa tuża ALPROLIX

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu. Ħu d-doża tiegħek hekk kif tiftakar u mbagħad kompli l-iskeda normali tad-dożaġġ tiegħek. Jekk m'intix ċert dwar x'għandek tagħmel, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieqaf tuża ALPROLIX

Tiqafx tuża ALPROLIX mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tuża ALPROLIX, tista' ma tibqax protett kontra l-ħruġ ta' demm, jew inkella, ħruġ ta' demm kurrenti jista' ma jieqafx.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi severi u għall-għarrieda (reazzjoni anafilattika), l-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatament. Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin ta' reazzjonijiet allergiċi: nefha tal-wiċċ, raxx, ħakk generalizzat, horriqija, tagħfis tas-sider, diffikultà biex tiehu nifs, ħruq u tingiż fis-sit tal-injezzjoni, tertir ta' bard, fwawar, uġiġħ ta' ras, thossok ma tiflaħx b'mod generali, dardir, nuqqas ta' kwiet f'gismek, taħbit mgħaġġel tal-qalb, u pressjoni baxxa tad-demm.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehħu b'din il-medicina.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10): uġiġħ ta' ras, tmewwit jew tagħrix tal-ħalq, uġiġħ f'genbejk flimkien ma' demm fl-awrina tiegħek (uropatija ostruttiva).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100): sturdament, tibdil fit-togħma, nifs b'riħa tinten, thossok għajjen, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, taħbit tal-qalb mgħaġġel, demm fl-awrina (ematurija), uġiġħ f'genbejk (kolika tal-kliwi), pressjoni tad-demm baxxa u tnaqqis fl-aptit.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ALPROLIX

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Inkella, ALPROLIX jista' jinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wiehed li ma jaqbiżx 6 xhur. Jekk jogħġbok ikteb fuq il-kartuna ta' barra d-data ta' meta ALPROLIX jitnehħa mill-friġġ u jitqiegħed fit-temperatura tal-kamra. Wara hażna fit-temperatura tal-kamra, il-prodott m'għandux jitpoġġa lura fil-friġġ.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjett wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Tużax din il-medicina jekk tkun inħażnet fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn 6 xhur.

Ġaladarba tkun ippreparajt ALPROLIX, dan għandu jintuża minnufih. Jekk ma tistax tuża s-soluzzjoni ppreparata ta' ALPROLIX immedjatament, din għandha tintuża fi żmien 6 sigħat meta tinhażen f'temperatura tal-kamra. Tpoġġix is-soluzzjoni fil-frigġ wara l-preparazzjoni. Ilqa' s-soluzzjoni minn xemx diretta.

Is-soluzzjoni se tkun ċara sa ftit opalexenti, u bla kulur. Tużax din il-medicina jekk tinnota li hi m'cajpra jew li fiha frak vizibbli.

Dan il-prodott hu biex jintuża darba biss.

Armi kif suppost kwalunkwe soluzzjoni mhux użata. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ALPROLIX

Trab:

- Is-sustanza attiva hi eftrenonacog alfa (fattur tal-koagulazzjoni IX rikombinanti, proteina tal-fużjoni Fc). Kull kunjett ta' ALPROLIX nominalment fih 250, 500, 1000, 2000 jew 3000 IU ta' eftrenonacog alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, L-histidine, mannitol, polysorbate 20, sodium hydroxide u hydrochloric acid. Jekk qiegħed fuq dieta kkontrollata tas-sodium, ara sezzjoni 2.

Solvent:

5 mL sodium chloride u ta' ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher ALPROLIX u l-kontenut tal-pakkett

ALPROLIX hu pprovdut bħala trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni. It-trab hu trab jew kejk, minn abjad sa abjad jagħti fil-griż. Is-solvent ipprovdut għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni biex tinjetta, hu soluzzjoni ċara u bla kulur. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni biex tinjetta hija ċara sa ftit opalexenti, u bla kulur.

Kull pakkett ta' ALPROLIX fih kunjett wieħed bit-trab, 5 mL ta' solvent f'siringa mimlija għal-lest, lasta tal-plaġer waħda, adapter tal-kunjett wieħed, sett tal-infużjoni wieħed, 2 biċċiet bl-alkoħol, 2 stiekek, pad tal-garża waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

България

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

e-mail: mail.cz@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Sobi Single Member I.K.E.

Tel. + 30 210 7264067

e-mail: info.greece@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

Lietuva

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi

Fióktelepe

Tel: +36 1 998 99 47

e-mail: mail.hu@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

e-mail: mail.no@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +43 1 253 91 5584

e-mail: mail.de@sobi.com

Polska

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

Tel: +482 2206 9863

e-mail: mail.pl@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL

Tél: +33 1 85 78 03 40

e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna

Podružnica Zagreb

Tel: +385 1777 6836

e-mail: mail.hr@sobi.com

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Τηλ: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications SIA

Tel. +371 67 450 497

e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80

e-mail: mail.es@sobi.com

România

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

Bucuresti

Tel: +403 1229 5196

e-mail: mail.ro@sobi.com

Slovenija

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

Tel: +386 1 828 0538

e-mail: mail.si@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.

Tel: +421 2 3211 1540

e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

Puh/Tel: +358 201 558 840

e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Tel: +46 8 697 20 00

e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

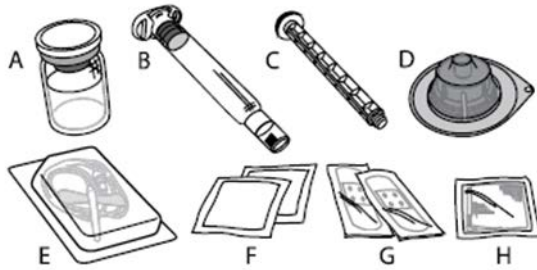
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Jekk jogħġbok aqleb il-fuljett għal sezzjoni 7. Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti

7. Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti

Il-proċedura ta' hawn taht tiddekrivi l-preparazzjoni u l-ghoti ta' ALPROLIX.

ALPROLIX jinġhata permezz ta' injezzjoni ġol-vini (IV) wara li t-trab għall-injezzjoni jinħall bis-solvent ipprovdut fis-siringa mimlija għal-lest. Il-pakkett ta' ALPROLIX fih:



- A) Kunjett bit-trab wieħed
- B) 5 mL ta' Solvent f'siringa mimlija għal-lest
- C) Lasta tal-plaġer waħda
- D) Adapter tal-kunjett wieħed
- E) Sett tal-infużjoni wieħed
- F) 2 Biċċiet bl-alkoħol
- G) 2 Stikek
- H) Pad tal-garża waħda

ALPROLIX m'għandux jithallat ma' soluzzjonijiet oħrajn għall-injezzjoni jew għall-infużjoni.

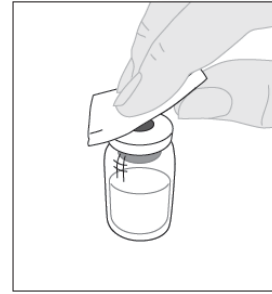
Aħsel idejk qabel ma tiftaħ il-pakkett

Preparazzjoni:

1. Iċċekkja l-isem u l-qawwa tal-pakkett, biex tiżgura li jkun fih il-medicina korretta. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kartuna ta' ALPROLIX. Tużax jekk il-medicina tkun skadiet.
2. Jekk ALPROLIX jkun inħażen fi frigg, ħalli l-kunjett ta' ALPROLIX (A) u s-siringa bis-solvent (B) jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel l-użu. Tużax shana esterna.
3. Poġġi l-kunjett fuq wiċċ nadif u ċatt. Neħhi l-ghatu *flip-off* tal-plastik mill-kunjett ta' ALPROLIX.

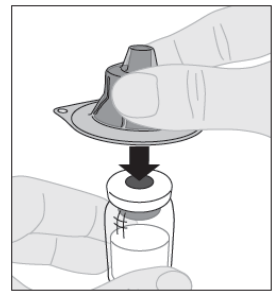


4. Imsaħ il-parti ta' fuq tal-kunjett b'waħda mill-biċċiet bl-alkoħol (F) ipprovduti fil-pakkett, u halliha tinxef fl-arja. Tmissx in-naħa ta' fuq tal-kunjett u thallihx imiss ma' xi haġa oħra ġaladarba jkun intmesaħ.

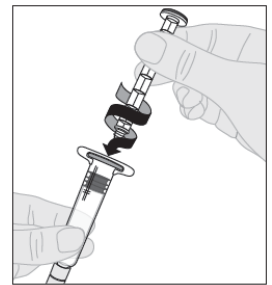


5. Qaxxar lura l-ġhatu protettiv tal-karti mill-adapter tal-kunjett tal-plastik ċar (D). Tneħħix l-adapter mill-ġhatu protettiv tiegħu. Tmissx in-naħa ta' ġewwa tal-pakkett tal-adapter tal-kunjett.

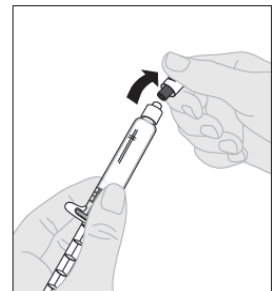
6. Żomm l-adapter tal-kunjett fl-ġhatu protettiv tiegħu u poġġih preċiż fuq in-naħa ta' fuq tal-kunjett. Aġġfas 'l isfel b'mod sod sakemm l-adapter jikklikkja fil-post fin-naħa ta' fuq tal-kunjett, bil-ponta tal-adapter li tippenetra l-ġhatu tal-kunjett.

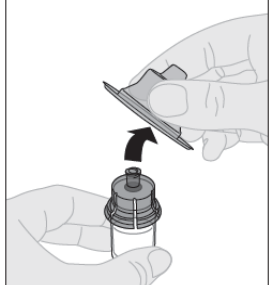
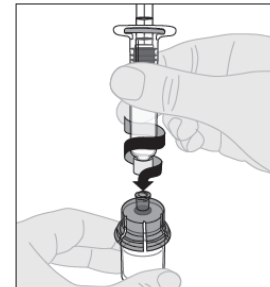
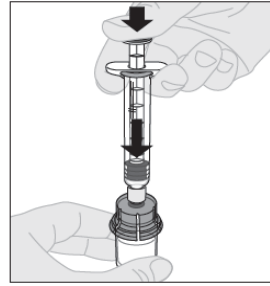
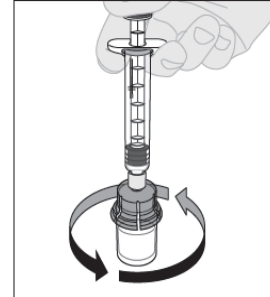


7. Waħħal il-lastta tal-plaġer (C) mas-siringa bis-solvent billi ddaħħal il-ponta tal-lastta tal-plaġer fil-ftuħ tal-plaġer tas-siringa. Dawwar il-lastta tal-plaġer b'mod sod lejn il-lemin (clockwise) sakemm tkun f'postha b'mod sigur ġol-plaġer tas-siringa.

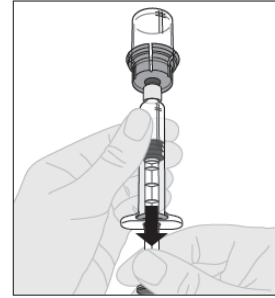


8. Qaċċat l-ġhatu abjad tal-plastik, rezistenti għat-tbagħbis, minn mas-siringa bis-solvent billi tilwi l-ġhatu tal-perforazzjoni sakemm jitqaċċat. Poġġi l-ġhatu fil-ġenb billi tpoġġih rasu 'l isfel fuq wiċċ ċatt. Tmissx in-naħa ta' ġewwa tal-ġhatu jew il-ponta tas-siringa.

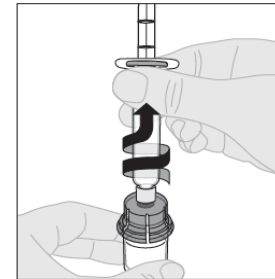


<p>9. Erfa' l-għatu protettiv lil hemm mill-adapter u armih.</p>	
<p>10. Qabbad is-siringa bis-solvent mal-adapter tal-kunjett billi ddaħhal il-ponta tas-siringa ġol-ftuħ tal-adapter. Aghfas b'mod sod u dawwar is-siringa lejn il-lemin (<i>clockwise</i>) sakemm tkun imwahnha b'mod sigur.</p>	
<p>11. Aghfas bil-mod il-lasta tal-plaġer biex tinjetta s-solvent kollu ġol-kunjett ta' ALPROLIX.</p>	
<p>12. Bis-siringa għadha mwanhha mal-adapter u bil-lasta tal-plaġer magħfusa 'l isfel, dawwar il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinħall. Thawwadx bis-sahnha.</p>	
<p>13. Is-soluzzjoni finali trid tiġi eżaminata viżwalment qabel ma tinghata. Is-soluzzjoni għandha tidher ċara sa ffit opalexenti, u bla kulur. Tużax jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha frak viżibbli.</p>	

14. Filwaqt li taċċerta ruġek li l-lasta tal-plaġer tas-siringa tkun għadha magħfusa kollha 'l isfel, aqleb il-kunnett. Iġbed lura bil-mod il-lasta tal-plaġer biex tiġbed lura s-soluzzjoni kollha minn ġol-adapter tal-kunnett għal ġos-siringa.



15. Aqla' s-siringa minn mal-adapter tal-kunnett billi tiġbed bil-mod u ddawwar is-siringa lejn ix-xellug (*counterclockwise*).



Nota: Jekk tuża aktar minn kunnett wieħed ta' ALPROLIX għal kull injezzjoni, kull kunnett għandu jiġi ppreparat b'mod separat skont l-istruzzjonijiet ta' qabel (passi minn 1 sa 13), u s-siringa bis-solvent għandha titneħħa, u l-adapter tal-kunnett għandu jithalla f'postu. Siringa waħda kbira b'luer lock tista' tintuża biex tiġbed lura l-kontenut ippreparat ta' kull wieħed mill-kunjetti individwali.

16. Armi l-kunnett u l-adapter.

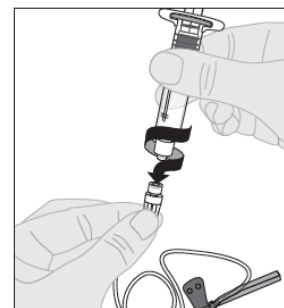
Nota: Jekk is-soluzzjoni ma tkunx se tintuża immedjatement, l-għatu tas-siringa għandu jitpoġġa lura f'postu b'attenzjoni fuq il-ponta tas-siringa. Tmissx il-ponta tas-siringa jew in-naħa ta' ġewwa tal-għatu.

Wara l-preparazzjoni, ALPROLIX jista' jinħażen fit-temperatura tal-kamra għal sa 6 sigħat qabel l-għoti. Wara dan il-hin, ALPROLIX ippreparat għandu jintrema. Ilqa' minn xemx diretta.

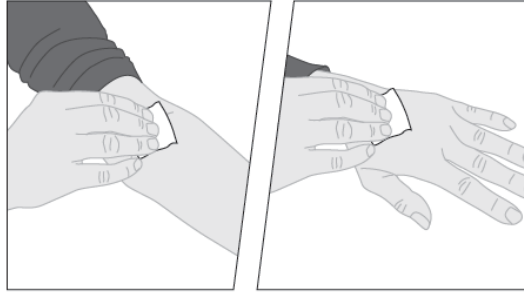
Għoti (Injezzjoni ġol-Vini):

ALPROLIX għandu jingħata bl-użu tas-sett tal-infużjoni (E) pprovdut f'dan il-pakkett.

1. Iftaħ il-pakkett tas-sett tal-infużjoni u neħħi l-għatu fit-tarf tat-tubu. Waħħal is-siringa bis-soluzzjoni ppreparata ta' ALPROLIX mat-tarf tat-tubu tas-sett tal-infużjoni billi ddawwar lejn il-lemin (*clockwise*).



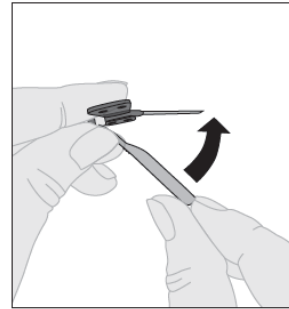
2. Jekk ikun meħtieġ, applika tourniquet u pprepara s-sit tal-injezzjoni billi timsaħ il-gilda bir-reqqa bil-biċċa l-oħra tal-alkoħol ipprovduta fil-pakkett.



3. Nehħi kwalunkwe arja fit-tubu tas-sett tal-infużjoni billi tagħfas bil-mod fuq il-lastta tal-plaġer sakemm il-likwidu jkun laħaq il-labra tas-sett tal-infużjoni. Timbuttax is-soluzzjoni minn ġol-labra. Nehħi l-ġhatu protettiv tal-plastik ċar minn fuq il-labra.

4. Daħħal il-labra tas-sett tal-infużjoni ġo vina skont l-istruzzjonijiet tat-tabib jew infermier tiegħek, u nehħi t-tourniquet. Jekk tippreferi, tista' tuża waħda mill-istikek (G) ipprovduti fil-pakkett biex izzomm il-ġwienah tal-plastik tal-labra f' posthom fis-sit tal-injezzjoni. Il-prodott ippreparat għandu jiġi injettat ġol-vina fuq medda ta' diversi minuti. It-tabib tiegħek jista' jibdel ir-rata rakkomandata tal-injezzjoni tiegħek biex jagħmilha iktar komda għalik.

5. Wara li titlesta l-injezzjoni u titneħħa l-labra, għandek titwi l-protezzjoni tal-labra u tpoġġiha fuq il-labra.



6. Jekk jogħġbok armi l-labra użata, kwalunkwe soluzzjoni mhux użata, is-siringa u l-kunjett vojta b' mod sigur f' kontenitur adattat għal skart mediku, għax dawn il-materjali jistgħu jwegġġghu lil persuni oħrajn jekk ma jintremewx kif suppost. Terġax tuża l-apparat.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal eftrenonacog alfa, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Wara l-evalwazzjoni tal-evidenza disponibbli, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonferma s-sinjali dwar is-sensittività eċċessiva u konsegwentement aġġorna s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC.

Is-sensittività eċċessiva hija reazzjoni avversa magħrufa sew fil-kuntest tat-trattament tal-fattur tal-koagulazzjoni bl-anafilassi li tirrapreżenta l-iktar forma severa ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal eftrenonacog alfa is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom eftrenonacog alfa huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.