

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 250 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ALPROLIX 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ALPROLIX 1000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ALPROLIX 2000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ALPROLIX 3000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ALPROLIX 250 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IU human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa. ALPROLIX inneholder ca. 250 IU (50 IU/ml) med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa etter rekonstituering.

ALPROLIX 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IU human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa. ALPROLIX inneholder ca. 500 IU (100 IU/ml) med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa etter rekonstituering.

ALPROLIX 1000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IU human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa. ALPROLIX inneholder ca. 1000 IU (200 IU/ml) med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa etter rekonstituering.

ALPROLIX 2000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IU human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa. ALPROLIX inneholder ca. 2000 IU (400 IU/ml) med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa etter rekonstituering.

ALPROLIX 3000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3000 IU human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa. ALPROLIX inneholder ca. 3000 IU (600 IU/ml) med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) eftrenonakog alfa etter rekonstituering.

Styrken (IU) fastslås ved bruk av den europeiske farmakopés ett-trinns koagulasjonstest. Den spesifikke aktiviteten av ALPROLIX er 55-84 IU/mg protein.

Eftrenonakog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX, Fc-fusjonsprotein (rFIXFc)) har 867 aminosyrer. Det er et faktorpreparat av høy renhet som produseres ved rekombinant DNA-teknologi i genetisk modifiserte humane embryoniske nyreceller (HEK). Det er ikke brukt eksogene proteiner som stammer fra dyr eller mennesker under cellekultiveringen, rensingen eller i det ferdige legemidlet.

Hjelpestoff med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: frysetørret, hvitt til off-white pulver eller kake.

Væske: Klar til fargeløs oppløsning.

pH: 6,5 til 7,5

Osmolalitet: 255 til 345 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel).

ALPROLIX kan brukes i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal være under tilsyn av lege med erfaring i behandling av hemofili.

Behandlingsovervåking

Under behandlingen anbefales måling av faktor IX-nivåene for å tilpasse dose og doseringsintervall. Enkeltpasienter kan ha varierende respons på faktor IX med forskjellige halveringstider og rekonvalesens. Det kan være nødvendig med justering av dose basert på kroppsvekt hos undervektige eller overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er det nødvendig å følge substitusjonsbehandlingen nøye ved hjelp av koagulasjonsanalyser (faktor IX-aktivitet i plasma).

Når det brukes ett-trinns koagulasjonsanalyser basert på *in vitro* tromboplastintid (aPTT) til å bestemme faktor IX-aktiviteten i pasienters blodprøver, kan aktivitetsresultatene av plasmafaktor IX bli betydelig påvirket både av hvilken type aPTT-reagens og av hvilken referansestandard som ble brukt i analysen. Dette er spesielt viktig ved bytte av laboratoriet og/eller reagensen som brukes i analysen. Målinger med en ett-trinns koagulasjonsanalyse som bruker en kaolinbasert aPTT-reagens vil sannsynligvis resultere i en underestimering av aktivitetsnivå.

Dosering

Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor IX-mangelen, lokalisering og omfang av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter av faktor IX som administreres uttrykkes i internasjonale enheter (IU), som er i samsvar med gjeldende WHO-standard for faktor IX-preparater. Faktor IX-aktivitet i plasma uttrykkes enten som en prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i samsvar med en internasjonal standard for faktor IX i plasma).

Én internasjonal enhet (IU) av rekombinant faktor IX Fc-aktivitet tilsvarer mengden faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov

Beregningen av nødvendig dose av rekombinant faktor IX Fc er basert på empiriske data som viser at 1 internasjonal enhet (IU) faktor IX per kg kroppsvekt øker faktor IX-aktiviteten i plasma med 1 % av normal aktivitet (IU/dl). Nødvendig dose beregnes ved hjelp av følgende formel:

Nødvendig dose = kroppsvekt (kg) × ønsket økning i faktor IX (%) (IU/dl) × {resiprok verdi av observert rekonvalesens (IU/kg per IU/dl)}

Mengden som skal administreres og administrasjonshyppigheten skal alltid tilpasses klinisk effekt i hvert enkelt tilfelle. Hvis en gjentatt dose er nødvendig for å kontrollere blødningen, må den forlengede halveringstiden til ALPROLIX tas i betraktning (se pkt. 5.2). Tid til maksimal aktivitet forventes ikke å være forsinket.

Ved følgende blødningstilstander bør faktor IX-aktiviteten ikke falle under det angitte aktivitetsnivået i plasma (i % av normalen eller IU/dl) i den aktuelle perioden. Tabell 1 kan brukes som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Tabell 1: Veiledning for dosering av ALPROLIX ved blødningsepisoder og kirurgi

| Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre | Nødvendig nivå av faktor IX (%) (IU/dl) | Doseringshyppighet (timer) / behandlingsvarighet (dager) |
|---|--|---|
| <u>Blødninger</u> | | |
| Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning | 20–40 | Gjenta injeksjonen hver 48. time inntil blødningsepisoden, indikert ved smerte, har opphørt eller tilstanden er leget. |
| Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom | 30–60 | Gjenta injeksjonen hver 24. til 48. time inntil smerte og akutt funksjonsnedsettelse har opphørt. |
| Livstruende blødninger | 60–100 | Gjenta injeksjonen hver 8. til 24. time inntil faren er over. |
| <u>Kirurgi</u> | | |
| Mindre inngrep, inkludert tanntrekking | 30–60 | Gjenta injeksjonen etter 24 timer, ved behov inntil tilstanden er leget ¹ . |
| <u>Større kirurgiske inngrep</u> | 80–100 (pre- og post-operativt) | Gjenta injeksjonen hver 8. til 24. time ved behov, inntil tilfredsstillende sårheling er oppnådd. Behandle deretter ytterligere i minst 7 dager for å opprettholde en faktor IX-aktivitet på 30–60 % (IU/dl). |

¹ Hos noen pasienter og under visse forhold kan doseringsintervallet forlenges til opptil 48 timer (se pkt. 5.2 for farmakokinetiske data).

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødning er de anbefalte startregimene enten:

- 50 IU/kg én gang i uken, juster dose basert på individuell respons eller
- 100 IU/kg én gang hver 10 dag, juster intervall basert på individuell respons. Enkelte pasienter som er godt kontrollert på doseringsregimet én gang hver 10. dag, kan behandles med et intervall på 14 dager eller mer.

Den høyeste anbefalte dosen for profylakse er 100 IU/kg.

Eldre populasjon

Det er begrenset erfaring hos pasienter ≥ 65 år.

Pediatrik populasjon

Det kan være nødvendig med større eller hyppigere doser til barn under 12 år, og anbefalt startdose er 50-60 IU/kg hver 7. dag. For ungdom over 12 år er doseanbefalingene de samme som hos voksne. Se pkt. 5.1 og 5.2.

Den høyeste anbefalte dosen for profylakse er 100 IU/kg.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

I tilfeller av selvadministrering eller administrering av en omsorgsperson er relevant opplæring nødvendig.

ALPROLIX skal injiseres intravenøst i løpet av flere minutter. Administrasjonshastigheten skal tilpasses slik at det føles komfortabelt for pasienten og skal ikke overskride 10 ml/min.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner har vært rapportert med ALPROLIX. Pasientene skal rådes til å stoppe behandlingen umiddelbart og kontakte lege dersom symptomer på overfølsomhet oppstår. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generalisert urtikaria, sammensnøring i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

I tilfelle anafylaktisk sjokk skal standard medisinsk behandling for sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Etter gjentatt behandling med human koagulasjonsfaktor IX-preparater må pasienter overvåkes for utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer), som skal kvantifiseres i Bethesdaenheter (BE), ved bruk av relevant biologisk testing.

Det har vært flere rapporter i litteraturen som viser en forbindelse mellom forekomsten av en faktor IX-inhibitor og allergiske reaksjoner. Derfor skal pasienter som opplever allergiske reaksjoner, evalueres for tilstedeværelsen av en inhibitor. Det bør merkes at pasienter med faktor IX-inhibitorer kan ha økt risiko for anafylaksi med etterfølgende utfordring med faktor IX.

På grunn av risikoen for allergiske reaksjoner med faktor IX-preparater bør de første administreringene av faktor IX, i henhold til behandlende leges skjønn, utføres under medisinsk observasjon der det kan gis relevant medisinsk behandling for allergiske reaksjoner.

Trombeembolisme

På grunn av den potensielle risikoen for trombotiske komplikasjoner med faktor IX-preparater bør klinisk overvåking av tidlige tegn på trombotisk og konsumptiv koagulopati startes med relevant biologisk testing når dette legemidlet administreres til pasienter med leversykdom, til pasienter etter operasjon, til nyfødte spedbarn eller til pasienter som har risiko for trombotiske fenomener eller disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK). Fordelen med behandling med ALPROLIX i disse situasjonene bør veies opp mot risikoen for disse komplikasjonene.

Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsbehandling med faktor IX-preparater øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis utstyr for sentral venetilgang (CVAD) er nødvendig, må risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner, inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet vurderes.

Pediatrik populasjon

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

Hjelpestoffrelaterte vurderinger

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt». I tilfelle behandling med flere hetteglass, skal det totale natriuminnholdet tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom ALPROLIX og andre legemidler er rapportert. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med ALPROLIX. En placentalt overføringsstudie på mus er utført (se pkt. 5.3). Siden hemofili B forekommer sjelden hos kvinner, finnes ikke erfaring vedrørende bruk av faktor IX under graviditet og amming. Faktor IX skal derfor kun brukes under graviditet og amming hvis dette er klart indisert.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelige. Ingen fertilitetsstudier er utført på dyr med ALPROLIX.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ALPROLIX har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, sammensnøring i brystet, kribling, oppkast, hvesing) er sett i sjeldne tilfeller og kan i noen tilfeller progrediere til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). I noen tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylaksi, og de har forekommet i nær tidsmessig forbindelse med utvikling av faktor IX-inhibitorer (se også 4.4). Nefrotisk syndrom har blitt rapportert etter forsøkt immuntoleranseinduksjon hos pasienter med hemofili B med faktor IX-inhibitorer og en historie med allergisk reaksjon.

Pasienter med hemofili B kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor IX. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Det er en potensiell risiko for tromboemboliske episoder etter administrasjon av faktor IX-preparater. Preparater med lav renhet medfører en høyere risiko for slike episoder.

Bruken av faktor IX-preparater med lav renhet har blitt assosiert med tilfeller av hjerteinfarkt, disseminert intravaskulær koagulasjon, venetrombose og lungeembolisme. Bruken av faktor IX med høy renhet er sjeldent assosiert med tromboemboliske komplikasjoner.

Tabell over bivirkninger

Tidligere behandlede pasienter: Totalt 153 pasienter med alvorlig hemofili B ble observert i fase III kliniske studier og en utvidet studie. Bivirkninger ble overvåket i totalt 561 personår målinger. Det totale antallet eksponeringsdager var 26 106 med en median på 165 eksponeringsdager (område 1 til 528) per forsøksperson.

Tidligere ubehandlede pasienter: Totalt 33 pasienter med alvorlig hemofili B ble observert i én klinisk studie. Bivirkninger ble overvåket i totalt 57,51 personår målinger. Det totale antallet eksponeringsdager var 2233 med en median på 76 eksponeringsdager (område 1 til 137) per forsøksperson.

Tabell 2 som er fremstilt nedenfor er i henhold til MedDRAs organklassesystem (SOC og foretrukket terminologinivå).

Frekvenser er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). I tabellen oppgis det bivirkninger som er rapportert i de kliniske studiene og identifisert ved bruk etter markedsføring.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert for ALPROLIX

| MedDRA organklassesystem | Bivirkninger | Frekvenskategori |
|---|---|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Faktor IX-hemming | Vanlige ¹ |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Overfølsomhet Anafylaktisk reaksjon | Vanlige ¹ Ikke kjent |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Nedsatt appetitt | Mindre vanlige |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine Svimmelhet Dysgeusi | Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige |
| Hjertesykdommer | Palpitasjoner | Mindre vanlige |
| Karsykdommer | Hypotensjon | Mindre vanlige |
| Gastrointestinale sykdommer | Oral parestesi Dårlig ånde | Vanlige Mindre vanlige |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Obstruktiv uropati Hematuri Nyrekolikk | Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Erytem ved injeksjonsstedet Tretthet Smerte ved infusjonsstedet | Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige |

¹Frekvens er basert på forekomsten hos tidligere ubehandlede pasienter. Både faktor IX-hemming og overfølsomhet forekom hos én enkel tidligere ubehandlet pasient i studie IV. Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I løpet av det klinisk studie-programmet utviklet én pasient (tidligere ubehandlet) i studie IV lav-titer faktor IX-hemmer assosiert med overfølsomhet (se pkt. 5.1). Det har vært observert utvikling av faktor IX-hemmer og overfølsomhet (inkludert anafylaksi) etter markedsføring.

Pediatrik populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være lignende som hos voksne. Se pkt. 5.1 for omfang og alderskarakterisering i sikkerhetsdatabasen hos barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av høyere enn anbefalte doser av ALPROLIX har ikke blitt karakterisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktor IX, ATC-kode: B02BD04

Virkningsmekanisme

Faktor IX er et enkeltkjedet glykoprotein med en molekylær masse på omkring 55 000 dalton. Det er en vitamin K-avhengig koagulasjonsfaktor. Faktor IX aktiveres av faktor XIa i den indre koagulasjonsbanen og av faktor VII/vevsfaktorkomplekset i den ytre banen. Aktivert faktor IX, i kombinasjon med aktivert faktor VIII, aktiverer faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin konverterer deretter fibrinogen til fibrin og et koagel dannes.

Hemofili B er en kjønnsbundet, arvelig koagulasjonssykdom forårsaket av reduserte nivåer av faktor IX og fører til blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivået av faktor IX, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensene.

ALPROLIX (eftrenonakog alfa) er et langtidsvirkende, fullstendig rekombinant fusjonsprotein bestående av human koagulasjonsfaktor IX, som er kovalent bundet til Fc-domenet på humant immunglobulin G1 og produsert ved rekombinant DNA-teknologi.

Fc-regionen på humant immunglobulin G1 bindes til den neonatale Fc-reseptoren. Denne reseptoren uttrykkes gjennom hele livet som en del av den naturlig forekommende reaksjonsvei, som beskytter immunglobuliner fra lysosomal nedbrytning ved å sende disse proteinene tilbake til kretsløpet, hvilket resulterer i den lange halveringstiden i plasma.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken av ALPROLIX ble evaluert i to multinasjonale, åpne, pivotale studier med tidligere behandlede pasienter. En fase III-studie med voksne og ungdom, kalt studie I, og en fase III-pediatrik studie, kalt studie II (se Pediatrik populasjon). Sikkerhet og effekt av ALPROLIX ble også evaluert hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili B (studie IV), se Pediatrik populasjon.

Studie I sammenlignet effekten av to profylakse-behandlingsregimer (fast ukentlig intervall med dosering på 50 IU/kg og individualisert intervall med 100 IU/kg som startet hver 10. dag) med behandling etter behov. Studien inkluderte totalt 123 tidligere behandlede mannlige pasienter (12 til 71 år) med alvorlig hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Alle pasienter fikk behandling med ALPROLIX og ble fulgt opp i inntil 77 uker.

Av 123 forsøkspersoner som fullførte studie I, ble 93 innmeldt i studie III (forlengelsesstudie) med median total oppfølgingstid på 6,5 år.

Merk: annualiserte blødningsfrekvenser (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) kan ikke sammenlignes mellom forskjellige faktorkonsentrater og mellom forskjellige kliniske studier.

Profylakse i fast ukentlig og individualisert intervall

Median ukentlig dose for forsøkspersoner i armen med fast ukentlig intervall var 45,17 IU/kg (interkvartil område (IQR): 38,1-53,7) i studie I. Korresponderende median ABR hos forsøkspersoner som var evaluerbare for effekt, var 2,95 (IQR: 1,01-4,35) og forble tilsvarende gjennom studie III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). Forsøkspersonene hadde median 0,38 (IQR: 0,00-1,43) spontane leddblødninger i studie III.

For forsøkspersoner i armen med individualisert intervall, var median doseringsintervall 12,53 dager (IQR: 10,4-13,4) i studie I. Korresponderende median ABR var 1,38 (IQR: 0,00–3,43) og forble tilsvarende gjennom studie III (1,85 (IQR: 0,76–4,0)).

Doseringsintervallet og forbruket av faktor forble tilsvarende i studie III (forlengelsesstudie) sammenlignet med studie I for begge profylakse-regimene.

42 % av forsøkspersonene som fikk individualisert profylakse, og 23,0 % av forsøkspersonene som fikk ukentlig profylakse, opplevde ingen blødningsepisoder under behandlingen. Det var en mindre andel av forsøkspersonene med profylakse i individualisert intervall med ≥ 1 målledd ved baseline enn i ukentlig profylakse (henholdsvis 27,6 % og 57,1 %).

Behandling av blødninger

Av de 636 blødningshendelsene sett i studie I, ble 90,4 % kontrollert med 1 injeksjon og totalt 97,3 % med 2 eller færre injeksjoner. Median gjennomsnittlig dose per injeksjon for å behandle en blødningsepisode var 46,07 IU/kg (IQR: 32,86-57,03). Median totale dose for å behandle en blødningsepisode var 51,47 IU/kg (IQR: 35,21–61,73) i armen med ukentlig profylakse, 49,62 IU/kg (IQR: 35,71–94,82) i armen med med profylakse i individualisert intervall og 46,58 IU/kg (IQR: 33,33–59,41) i armen med profylakse etter behov.

Perioperativ håndtering (kirurgisk profylakse)

Det ble utført og evaluert i alt 35 større kirurgiske inngrep hos 22 forsøkspersoner (21 voksne og ungdom og 1 pediatrik pasient <12 år) i studie I og studie III. Av de 35 større kirurgiske inngrepene krevde 28 inngrep (80,0 %) en preoperativ enkeltdose for å opprettholde hemostase under operasjonen. Median gjennomsnittlig dose per injeksjon for å opprettholde hemostase under operasjonen var 94,7 IU/kg (område: 49 til 152 IU/kg). Den totale dosen på operasjonsdagen var fra 49 til 341 IU/kg, og den totale dosen i den 14 dager lange perioperative perioden var i området 60 til 1947 IU/kg.

Den hemostatiske responsen ble klassifisert som utmerket eller god i 100 % av større kirurgiske inngrep.

Pediatrik populasjon

Studie II inneholdt totalt 30 tidligere behandlede mannlige pediatrike pasienter med alvorlig hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Pasientene var under 12 år gamle (15 var <6 år og 15 var 6 til <12 år gamle). Alle pasienter fikk behandling med ALPROLIX og ble fulgt opp i opptil 52 uker.

Alle de 30 pasientene ble behandlet med ALPROLIX i et profylaktisk doseringsregime som startet med 50-60 IU/kg hver 7. dag med justering av dose til maksimalt 100 IU/kg og doseringsintervall til minimum én gang i uken og maksimum to ganger i uken. Av 30 pasienter som fullførte studie II, ble 27 innmeldt i studie III (forlengelsesstudie). Median tid i studie II + III var 2,88 år og median antall eksponeringsdager var 166.

Studie IV hadde 33 tidligere ubehandlede pediatrike pasienter med alvorlig hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Median alder ved innmelding var 0,6 år (område 0,08 til 2 år); 78,8 % av forsøkspersonene var under 1 år gamle. Totalt median antall uker på ALPROLIX var 83,01 (område 6,7 til 226,7 uker), og det totale median antall eksponeringsdager var 76 dager (område 1 til 137 dager).

Profylakse ved individualisert regime

I studie II var median gjennomsnittlig ukentlig dose av ALPROLIX 59,40 IU/kg og (interkvartil område: 52,95 til 64,78 IU/kg) for forsøkspersoner <6 år og 57,78 IU/kg (interkvartil område: 51,67 til 65,01 IU/kg) for forsøkspersoner på 6 til <12 år. Totalt median doseringsintervall var 6,99 dager

(interkvartil område: 6,94 til 7,03) uten noen forskjell i median doseringsintervall mellom alderskohorter. Med unntak av én pasient der siste forskrevne dose var 100 IU/kg hver 5. dag, var de andre 29 pasientenes siste forskrevne doser på opptil 70 IU/kg hver 7. dag. 33 % av pediatriiske forsøkspersoner opplevde ingen blødningsepisoder. Doseringsintervallet og forbruket av faktor forble tilsvarende i studie III sammenlignet med studie II.

Median annualiserte blødningsfrekvenser hos forsøkspersoner <12 år som var evaluerbare for effekt, var 1,97 (interkvartil område: 0,00 til 3,13) i studie II og forble tilsvarende gjennom studie III (forlengelsesstudie).

Hos tidligere ubehandlede pasienter (studie IV) var median gjennomsnittlig ukentlig dose av ALPROLIX 57,96 IU/kg (interkvartil område: 52,45 til 65,06 IU/kg) og median gjennomsnittlig doseringsintervall var 7 dager (interkvartil område: 6,95 til 7,12 dager). Doseringsintervaller og forbruket av faktor forble tilsvarende i studie IV sammenlignet med studie II og III. For tidligere ubehandlede pasienter som fikk profylaktisk behandling, opplevde 8 (28,6 %) av forsøkspersonene ingen blødningsepisoder. Total median annualiserte blødningsfrekvenser for forsøkspersoner i det profylaktiske behandlingsregimet var 1,24 (interkvartil område: 0,0 til 2,49).

Behandling av blødningsepisoder

Av de 60 blødningshendelsene sett i studie II, ble 75 % kontrollert med 1 injeksjon, og totalt 91,7 % av blødningsepisodene med 2 eller færre injeksjoner. Median gjennomsnittlig dose per injeksjon for å behandle en blødningsepisode var 63,51 IU/kg (interkvartil område: 48,92 til 99,44). Median total dose for å behandle en blødningsepisode var 68,22 IU/kg (interkvartil område: 50,89 til 126,19).

Av de 58 blødningshendelsene som ble observert hos de tidligere ubehandlede pasientene som fikk profylaktisk behandling i studie IV, ble 87,9 % kontrollert med 1 injeksjon og totalt 96,6 % av blødningsepisodene ble kontrollert med 2 eller færre injeksjoner. Median gjennomsnittlig dose per injeksjon for å behandle en blødningsepisode var 71,92 IU/kg (interkvartil område: 52,45 til 100,81 IU/kg). Median total dose for å behandle en blødningsepisode var 78,74 IU/kg (interkvartil område: 53,57 til 104,09 IU/kg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ALPROLIX ble utført hos tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili B. Data presentert i dette avsnittet ble innhentet ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse med et silikabasert aPTT-reagens kalibrert mot faktor IX-plasmastandarder.

Farmakokinetiske egenskaper ble evaluert hos 22 forsøkspersoner (≥ 19 år) som fikk ALPROLIX (rFIXFc). Etter en utvaskingsperiode på minst 120 timer (5 dager) fikk forsøkspersonene en enkelt dose med 50 IU/kg. Farmakokinetiske prøver ble samlet inn før dosen og deretter ved 11 tidspunkter opptil 240 timer (10 dager) etter dosen. Farmakokinetiske parametre i den ikke-kompartmentale analysen etter 50 IU/kg doser med ALPROLIX er angitt i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametre for ALPROLIX (dose: 50 IU/kg)

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

¹ Farmakokinetiske parametre er angitt i geometrisk gjennomsnitt (95 % KI)

² Disse farmakokinetiske parametrene er hentet fra den kompartmentale analysen.

Forkortelser: KI = konfidensintervall; C_{max} = maksimal aktivitet; AUC = areal under kurven for FIX-aktivitet over tid;

t_{1/2} = terminal halveringstid; t_{1/2α} = distribusjonshalveringstid; t_{1/2β} = eliminasjonshalveringstid; CL = clearance;

V_{ss} = distribusjonsvolum ved stabil tilstand; MRT = gjennomsnittlig residensstid.

Eliminasjonshalveringstiden (82 timer) påvirkes av Fc-området som i dyremodeller har vist å være mediert av den neonatale Fc-reseptorsyklusen.

En farmakokinetisk populasjonsmodell ble utviklet basert på FIX-aktivitetsdata fra 161 forsøkspersoner i alle aldre (2-76 år) som veide mellom 12,5 kg og 186,7 kg, i tre kliniske studier (12 forsøkspersoner i en fase 1/2a-studie, 123 forsøkspersoner i studie I og 26 forsøkspersoner i studie II). CL (clearance)-estimatet for en typisk voksen på 70 kg er 2,30 dl/time og steady-state distribusjonsvolum er 194,8 dl. Den observerte gjennomsnittlige (SD) aktivitetstidsprofilen etter en enkeltdose med ALPROLIX hos pasienter med alvorlig hemofili B, er angitt nedenfor (se tabell 4).

Tabell 4: Observert gjennomsnittlig (SD) FIX-aktivitet (IU/dl) etter en enkeltdose med ALPROLIX¹ (rFIXFc) for pasienter ≥12 år

| Dose (IU/kg) | 10 min. | 1 time | 3 timer | 6 timer | 24 timer | 48 timer | 96 timer | 144 timer | 168 timer | 192 timer | 240 timer | 288 timer |
|--------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| 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) | IT |
| 100 | 112 (24) | IT | 77,1 (12,8) | IT | 36,7 (8,0) | 21,8 (4,8) | 10,1 (2,6) | IT | 4,81 (1,67) | IT | 2,86 (0,98) | 2,30 (0,94) |

¹ Se pkt. 4.2; IT: Ikke tilgjengelig

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametre av ALPROLIX ble fastslått for ungdom i studie I (farmakokinetisk prøvetaking ble gjennomført før dosering etterfulgt av vurdering ved flere tidspunkter opptil 336 timer (14 dager) etter dosering), og for barn i studie II (farmakokinetisk prøvetaking ble gjennomført før dosering etterfulgt av vurdering ved 7 tidspunkter opptil 168 timer (7 dager) etter dosering). Tabell 5 angir de farmakokinetiske parametrene beregnet fra pediatrike data for 35 forsøkspersoner under 18 år.

Tabell 5: Sammenligning av PK-parametre for ALPROLIX (rFIXFc) etter alderskategori

| PK-parametre ¹ | Studie II | | Studie I |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | <6 år (2, 4) | 6 til <12 år (6, 10) | 12 til <18 år (12, 17) |
| | N = 11 | N = 13 | N = 11 |
| IR (IU/dl per IU/kg) | 0,5989 (0,5152, 0,6752) | 0,7170 (0,6115, 0,8407) | 0,8470 (0,6767, 1,0600) |
| AUC/dose (IU*time/dl per IU/kg) | 22,71 (20,32, 25,38) | 28,53 (24,47, 33,27) | 29,50 (25,13, 34,63) |
| t_{1/2} (time) | 66,49 (55,86, 79,14) | 70,34 (60,95, 81,17) | 82,22 (72,30, 93,50) |
| MRT (time) | 83,65 (71,76, 97,51) | 82,46 (72,65, 93,60) | 93,46 (81,77, 106,81) |
| CL (ml/time/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) |

¹PK-parametre avledet fra ikke-kompartmental analyse er angitt i geometrisk gjennomsnitt (95 % KI)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; IR = inkrementell rekonvalesens; AUC = areal under kurven for FIX-aktivitet over tid; t_{1/2} = terminal halveringstid; MRT = gjennomsnittlig residensstid; CL = clearance; V_{ss} = distribusjonsvolum ved stabil tilstand

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på trombogenisitetstest hos kaniner (Wessler-stasismodell) toksisitetstudier ved gjentatt dosering (som omfattet vurdering av lokal toksisitet, reproduksjonsorganer hos hannkjønn og elektrokardiografiske parametre) hos rotter og aper. Studier for å undersøke gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjonstoksistet eller embryo-føtal utvikling er ikke gjennomført. I en placental overføringsstudie, er det påvist at eftrenonakog alfa (rFIXFc) krysser placenta i små mengder hos mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Sukrose

Histidin

Mannitol

Polysorbat 20

Natriumhydroksid (for justering av pH)

Saltsyre (for justering av pH)

Væske

Natriumklorid

Væske til injeksjon

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Kun medfølgende infusjonssett skal brukes, da behandlingsfeil kan oppstå som følge av adsorpsjon av human koagulasjonsfaktor IX til indre overflater i visse typer injeksjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

I løpet av holdbarhetsperioden kan preparatet oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom som ikke overskrider 6 måneder. Datoen når preparatet fjernes fra kjøleskap skal noteres på esken. Etter oppbevaring i romtemperatur kan ikke preparatet settes tilbake i kjøleskapet. Legemidlet skal ikke brukes etter utløpsdatoen angitt på hetteglasset eller seks måneder etter at esken er fjernet fra kjøleskapet, avhengig av hva som kommer først.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet har vært demonstrert i 6 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (opptil 30 °C). Preparatet må kastes hvis det ikke brukes innen 6 timer. Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -forholdene før bruk brukerens ansvar. Beskytt preparatet mot direkte sollys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering

Hver pakning inneholder:

- pulver i hetteglass av type 1, med propp i klorbutylgummi
- 5 ml oppløsning i type 1 ferdigfylt sprøyte i glass, med stempelpropp i bromobutylgummi
- en stempelstang
- en steril hetteglassadapter for rekonstituering
- et sterilt infusjonssett
- desinfiserende serviett(er)
- plaster(e)
- gasbind

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret til injeksjonsvæske i hvert hetteglass skal bare rekonstitueres med medfølgende væske (natriumkloridoppløsning) fra den ferdigfylte sprøyten, ved bruk av den sterile adapteren for rekonstituering.

Hetteglasset skal roteres forsiktig til alt pulveret er løst opp.

Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs. Rekonstituerte legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er grumsete eller har bunnfall.

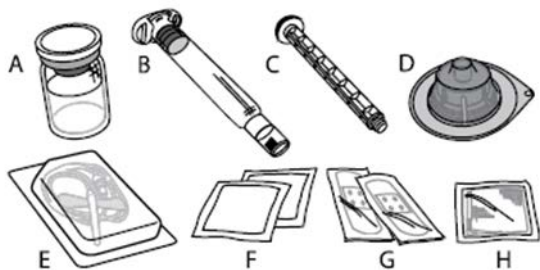
Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for klargjøring og administrasjon

Prosedyren angitt nedenfor beskriver klargjøring og administrasjon av ALPROLIX.

ALPROLIX administreres ved intravenøs (i.v.) injeksjon etter at pulveret til injeksjon er løst opp i væsken som følger med i den ferdigfylte sprøyten. ALPROLIX-pakningen inneholder:




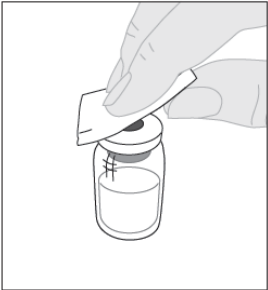
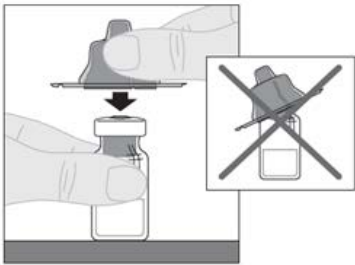
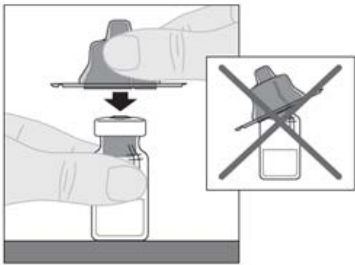
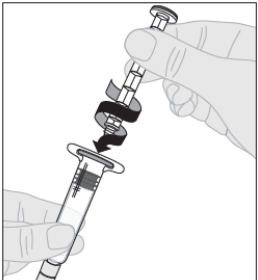
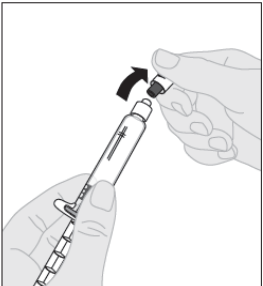
- A) 1 hetteglass med pulver
- B) 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte
- C) 1 stempelstang
- D) 1 hetteglassadapter
- E) 1 infusjonssett
- F) 2 desinfiserende servietter
- G) 2 plastre
- H) 1 gasbind

ALPROLIX må ikke blandes med andre oppløsninger for injeksjon eller infusjon.

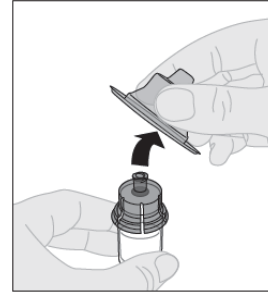
Vask hendene før du åpner pakningen

Klargjøring:

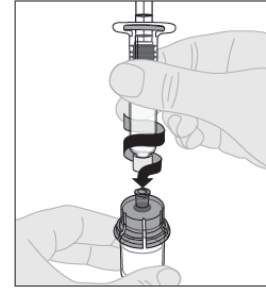
1. Kontroller navnet og styrken på pakningen for å forsikre deg om at den inneholder det riktige legemidlet. Kontroller utløpsdatoen på esken med ALPROLIX. Ikke bruk legemidlet hvis utløpsdatoen er utgått.
2. Dersom ALPROLIX har vært oppbevart i kjøleskap, la hetteglasset med ALPROLIX (A) og sprøyten med væsken (B) nå romtemperatur før bruk. Ikke bruk ekstern varme.

| | |
|---|---|
| <p>3. Sett hetteglasset på en ren, jevn overflate. Ta av vippelokket i plast fra hetteglasset.</p> |  |
| <p>4. Tørk av toppen på hetteglasset med en av de desinfiserende serviettene (F) som følger med i pakningen og la det lufttørke. Ikke berør toppen på hetteglasset og ikke la det komme i berøring med noe etter at det er tørket av.</p> |  |
| <p>5. Trekk beskyttelsespapiret av den klare hetteglassadapteren i plast (D). Ikke ta adapteren ut av beskyttelseshetten. Ikke berør innsiden av pakningen til hetteglassadapteren.</p> |  |
| <p>6. Sett hetteglasset på en jevn overflate. Hold hetteglassadapteren i beskyttelseshetten og plasser den rett over toppen av hetteglasset. Trykk bestemt ned til adapteren smekker på plass på toppen av hetteglasset, og spissen på adapteren har trengt igjennom proppen på hetteglasset.</p> |  |
| <p>7. Sett stempelstangen (C) på sprøyten med væske ved å sette tuppen av stempelstangen inn i åpningen på sprøytstempelet. Skru stempelstangen bestemt med klokken til den er godt festet i sprøytstempelet.</p> |  |
| <p>8. Knekk av det hvite, barnesikrede plastlokket fra sprøyten med væske, ved å bøye det perforerte lokket til det knekker av. Legg lokket til side ved å plassere det med toppen ned på en jevn overflate. Ikke berør innsiden av lokket eller sprøytetuppen.</p> |  |

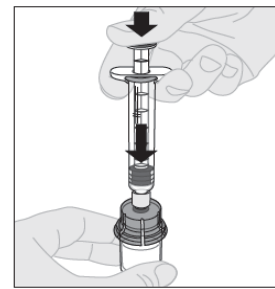
9. Ta beskyttelseshetten av adapteren og kast den.



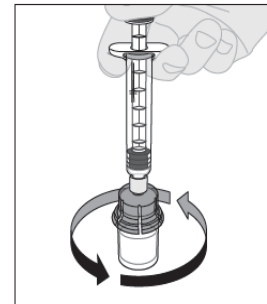
10. Fest sprøyten med væske til hetteglassadapteren ved å stikke sprøytetuppen inn i adapteråpningen. Skyv bestemt og skru sprøyten med klokken til den er godt festet.



11. Press stempelstangen langsomt inn for å injisere all væsken inn i hetteglasset med ALPROLIX.



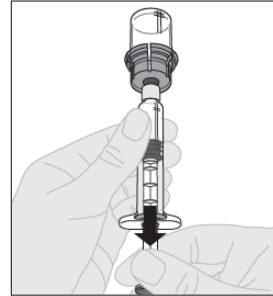
12. Med sprøyten fortsatt festet til adapteren og stempelstangen presset ned, roter hetteglasset forsiktig til pulveret er oppløst. Ikke rist.



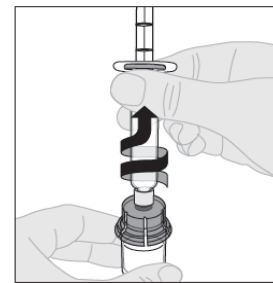
13. Se nøye på den ferdige oppløsningen før administrering. Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende (perleaktig) og fargeløs. Ikke bruk oppløsningen hvis den er grumsete eller har synlige partikler.

14. Sørg for at sprøyteteppelet er presset helt inn og vend hetteglasset opp-ned. Trekk stempelstangen langsomt ut for å trekke opp all oppløsningen gjennom hetteglassadapteren og inn i sprøyten.

Merk: Dersom du bruker mer enn ett hetteglass ALPROLIX per injeksjon, skal hvert hetteglass klargjøres separat ifølge ovennevnte instruksjoner (trinn 1 til 13), og sprøyten med væske skal fjernes fra hetteglassadapteren mens den fortsatt sitter på plass. En større sprøyte med luer-lås kan brukes til å trekke opp det klargjorte innholdet fra hvert hetteglass.



15. Løsne sprøyten fra hetteglassadapteren ved å trekke varsomt og skru hetteglasset mot klokken.



16. Kast hetteglasset og adapteren.

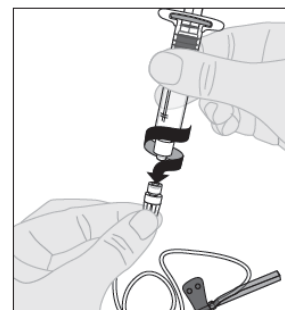
Merk: Dersom oppløsningen ikke skal brukes med én gang, kan sprøyteheten settes forsiktig tilbake på sprøytetuppen. Ikke berør sprøytetuppen eller innsiden av hetten.

Etter klargjøring kan ALPROLIX oppbevares ved romtemperatur i opptil 6 timer før administrasjon. Hvis denne tiden overskrides skal all klargjort ALPROLIX kastes. Beskyttes mot direkte sollys.

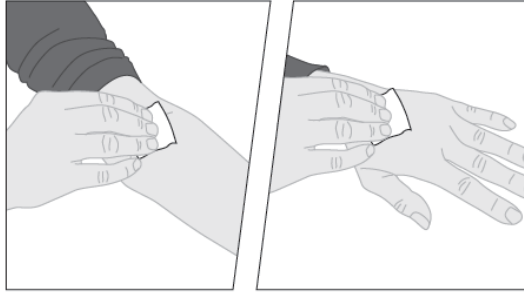
Administrasjon (intravenøs injeksjon):

ALPROLIX skal administreres ved bruk av infusjonssettet (E) som følger med i denne pakningen.

1. Åpne pakningen med infusjonssettet og ta av lokket på enden av slangen. Fest sprøyten med klargjort ALPROLIX-oppløsning til enden av slangen på infusjonssettet ved å skru med klokken.



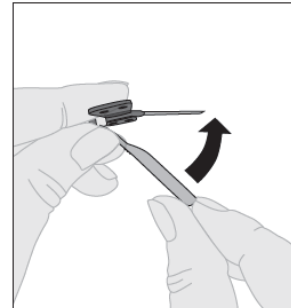
2. Fest et turniké (stasebånd) om ønskelig, og klargjør injeksjonsstedet ved å rengjøre huden med den andre desinfiserende servietten som følger med i pakningen.



3. Fjern eventuell luft fra slangen i infusjonssettet ved å presse stempelstangen langsomt inn til væsken når fram til kanylen på infusjonssettet. Ikke press oppløsningen gjennom kanylen. Fjern den klare beskyttelseshetten i plast fra kanylen.

4. Sett infusjonssettkanylen inn i en vene slik som en lege eller sykepleier har vist deg, og fjern turnikéen (stasebåndet). Om ønskelig kan du bruke det ene plasteret (G) som følger med i pakningen til å holde kanylens plastvinger på plass ved injeksjonsstedet. Det klargjorte preparatet skal injiseres intravenøst i løpet av flere minutter. Det kan hende legen endrer den anbefalte injeksjonshastigheten for å gjøre det mer behagelig for deg.

5. Etter at injeksjonen er fullført og kanylen er fjernet, skal du bøye nålbeskyttelsen til den smekker på plass over kanylen.



6. Kast den brukte kanylen, all ubrukt oppløsning, sprøyten og det tomme hetteglasset i en egnet avfallsbeholder for medisinsk avfall da dette utstyret kan skade andre hvis det ikke er kastet på forsvarlig vis. Ikke bruk utstyret på nytt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. mai 2016

Dato for siste fornyelse: 11. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 250 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc fusjonsprotein)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Pulver: 250 IU eftrenonakog alfa (ca. 50 IU/ml etter rekonstituering),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver:

sukrose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroksid, saltsyre

Væske:

Natriumklorid, væske til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter, 1 infusjonssett, 2 desinfiserende servietter, 2 plastre, 1 gasbind

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

En instruksjonsvideo om hvordan ALPROLIX klargjøres og administreres er tilgjengelig ved å skanne QR-koden med en smarttelefon eller via nettsiden.

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Bruk innen 6 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom, som ikke overskrider 6 måneder. Må ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1098/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ALPROLIX 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS – ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ALPROLIX 250 IU pulver til injeksjonsvæske

eftrenonakog alfa
rekombinant koagulasjonsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IU

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc fusjonsprotein)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Pulver: 500 IU eftrenonakog alfa (ca. 100 IU/ml etter rekonstituering),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver:

sukrose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroksid, saltsyre

Væske:

Natriumklorid, væske til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter, 1 infusjonssett, 2 desinfiserende servietter, 2 plastre, 1 gasbind

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

En instruksjonsvideo om hvordan ALPROLIX klargjøres og administreres er tilgjengelig ved å skanne QR-koden med en smarttelefon eller via nettsiden.

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Bruk innen 6 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom, som ikke overskrider 6 måneder. Må ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1098/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ALPROLIX 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS – ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ALPROLIX 500 IU pulver til injeksjonsvæske

eftrenonakog alfa
rekombinant koagulasjonsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IU

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 1000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc fusjonsprotein)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Pulver: 1000 IU eftrenonakog alfa (ca. 200 IU/ml etter rekonstituering),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver:

sukrose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroksid, saltsyre

Væske:

Natriumklorid, væske til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter, 1 infusjonssett, 2 desinfiserende servietter, 2 plastre, 1 gasbind

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

En instruksjonsvideo om hvordan ALPROLIX klargjøres og administreres er tilgjengelig ved å skanne QR-koden med en smarttelefon eller via nettsiden.

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Bruk innen 6 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom, som ikke overskrider 6 måneder. Må ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1098/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ALPROLIX 1000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS – ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ALPROLIX 1000 IU pulver til injeksjonsvæske

eftrenonakog alfa
rekombinant koagulasjonsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 IU

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 2000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc fusjonsprotein)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Pulver: 2000 IU eftrenonakog alfa (ca. 400 IU/ml etter rekonstituering),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver:

sukrose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroksid, saltsyre

Væske:

Natriumklorid, væske til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter, 1 infusjonssett, 2 desinfiserende servietter, 2 plastre, 1 gasbind

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

En instruksjonsvideo om hvordan ALPROLIX klargjøres og administreres er tilgjengelig ved å skanne QR-koden med en smarttelefon eller via nettsiden.

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Bruk innen 6 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom, som ikke overskrider 6 måneder. Må ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1098/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ALPROLIX 2000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS – ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ALPROLIX 2000 IU pulver til injeksjonsvæske

eftrenonakog alfa
rekombinant koagulasjonsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2000 IU

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 3000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc fusjonsprotein)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Pulver: 3000 IU eftrenonakog alfa (ca. 600 IU/ml etter rekonstituering),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver:

sukrose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroksid, saltsyre

Væske:

Natriumklorid, væske til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter, 1 infusjonssett, 2 desinfiserende servietter, 2 plastre, 1 gasbind

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

En instruksjonsvideo om hvordan ALPROLIX klargjøres og administreres er tilgjengelig ved å skanne QR-koden med en smarttelefon eller via nettsiden.

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Bruk innen 6 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom, som ikke overskrider 6 måneder. Må ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1098/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ALPROLIX 3000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS – ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ALPROLIX 3000 IU pulver til injeksjonsvæske

eftrenonakog alfa
rekombinant koagulasjonsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3000 IU

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
FERDIGFYLT SPRØYTE – ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske for ALPROLIX
Natriumklorid
Væske til injeksjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ALPROLIX 250 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ALPROLIX 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ALPROLIX 1000IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ALPROLIX 2000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ALPROLIX 3000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc-fusjonsprotein)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ALPROLIX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ALPROLIX
3. Hvordan du bruker ALPROLIX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ALPROLIX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for klargjøring og administrasjon

1. Hva ALPROLIX er og hva det brukes mot

ALPROLIX inneholder virkestoffet eftrenonakog alfa, et rekombinant koagulasjonsfaktor IX Fc-fusjonsprotein. Faktor IX er et protein som produseres naturlig i kroppen og er nødvendig for at blodet skal levre seg (koagulere) og stanse blødning.

ALPROLIX er et legemiddel som brukes til å behandle og forebygge blødning i alle aldersgrupper av pasienter med hemofili B (en arvelig blødersykdom forårsaket av mangel på faktor IX).

ALPROLIX fremstilles ved rekombinant teknologi, uten tillegg av bestanddeler som stammer fra mennesker eller dyr under produksjonsprosessen.

Hvordan ALPROLIX virker

Pasienter med hemofili B mangler faktor IX, eller den fungerer ikke slik den skal. Dette legemidlet brukes til å erstatte manglende eller defekt faktor IX. ALPROLIX øker nivået av faktor IX i blodet og korrigerer blødningstendensen midlertidig. Fc-fusjonsproteinene i dette legemidlet øker varigheten av legemidlets virkning.

2. Hva du må vite før du bruker ALPROLIX

Bruk ikke ALPROLIX

- dersom du er allergisk overfor eftrenonakog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker ALPROLIX.

- Det er en liten risiko for at du kan få en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, plutselig allergisk reaksjon) mot ALPROLIX. Tegn på allergiske reaksjoner kan omfatte generell kløe, elveblest, sammensnøring i brystet, pustevansker og lavt blodtrykk. Dersom noen av disse symptomene oppstår må du avbryte injeksjonen omgående og kontakte legen din. På grunn av risikoen for allergiske reaksjoner med faktor IX bør de første administreringene utføres under medisinsk observasjon, der det kan gis relevant medisinsk behandling for allergiske reaksjoner.
- Snakk med legen din dersom du tror at blødningen din ikke er kontrollert med den dosen du får, da det kan finnes flere grunner til dette. For eksempel er dannelsen av antistoffer (også kalt inhibitorer) mot faktor IX en kjent komplikasjon, som kan oppstå under behandlingen av hemofili B. Antistoffene hindrer behandlingen i å virke ordentlig. Dette vil undersøkes av legen din. Ikke øk den totale dosen av ALPROLIX for å kontrollere blødningen din uten å rådføre deg med legen din først.

Pasienter med en faktor IX-hemmer kan ha økt risiko for anafylaksi under fremtidig behandling med faktor IX. Derfor, hvis du opplever allergiske reaksjoner som de som er beskrevet over, bør du testes for forekomst av en hemmer.

Faktor IX-preparater kan øke risikoen for uønskede blodpropper i kroppen, spesielt hvis du har risikofaktorer for å utvikle blodpropp. Symptomene på en mulig uønsket blodpropp kan omfatte: smerter og/eller ømhet langs en vene, uventet hevelse i en arm eller et ben eller plutselig andpustenhet eller pustevansker.

Kardiovaskulære hendelser

Hvis du har blitt fortalt at du har en hjertesykdom eller har risiko for hjertesykdom, skal du være spesielt forsiktig når du bruker faktor IX og snakke med legen din.

Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis utstyr for sentral venetilgang (CVAD) er nødvendig for deg, må risiko for CVAD-relaterte komplikasjoner, inkludert lokale infeksjoner, forekomst av bakterier i blodet og blodpropp på kateterstedet vurderes.

Dokumentasjon

Det anbefales sterkt at du noterer preparatnavnet og produksjonsnummeret på legemidlet hver gang du får ALPROLIX.

Andre legemidler og ALPROLIX

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

ALPROLIX har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ALPROLIX inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt». I tilfelle behandling med flere hetteglass, skal det totale natriuminnholdet tas i betraktning.

3. Hvordan du bruker ALPROLIX

Behandling med ALPROLIX vil igangsettes av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med hemofili. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg (se avsnitt 7). Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

ALPROLIX gis som en injeksjon inn i en vene. Du eller noen andre kan administrere etter å ha fått relevant opplæring. Legen din vil bestemme dosen (i internasjonale enheter eller «IU») som du skal få. Dosen vil avhenge av ditt individuelle behov for faktor IX-erstatning, og om det skal brukes til forebygging eller behandling av blødning. Snakk med legen din dersom du tror at blødningen din ikke er kontrollert med den dosen du får.

Hvor ofte du trenger en injeksjon vil avhenge av hvor bra legemidlet virker for deg. Legen din vil utføre egnede laboratorietester for å sørge for at du har tilstrekkelig med faktor IX i blodet.

Behandling av blødning

Dosen med ALPROLIX regnes ut basert på kroppsvekten din og ønsket nivå av faktor IX. Målnivået av faktor IX avhenger av blødningssted og alvorlighetsgrad.

Forebygging av blødning

Hvis du bruker ALPROLIX til å forebygge blødning, vil legen beregne dosen for deg.

Den vanlige dosen av ALPROLIX er 50 IU per kg kroppsvekt, gitt én gang i uken eller 100 IU per kg kroppsvekt gitt hver 10. dag. Dosen eller intervallet kan justeres av legen. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser.

Bruk hos barn og ungdom

ALPROLIX kan brukes til barn og ungdom i alle aldre. Til barn under 12 år kan det være nødvendig med høyere doser eller hyppigere injeksjoner, og den vanlige dosen er 50 til 60 IU per kg kroppsvekt gitt én gang hver 7. dag.

Dersom du tar for mye av ALPROLIX

Informér legen din så raskt som mulig. Du skal alltid bruke ALPROLIX nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du har glemt å ta ALPROLIX

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta dosen så fort du husker det, og fortsett deretter med din normale doseringsplan. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på hva du skal gjøre.

Dersom du avbryter behandling med ALPROLIX

Ikke avbryt behandlingen med ALPROLIX uten å rådføre deg med lege først. Dersom du avbryter behandlingen med ALPROLIX, er det ikke sikkert du er beskyttet mot blødninger, eller det kan hende en nåværende blødning ikke stanser.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom en alvorlig, plutselig allergisk (anafylaktisk) reaksjon inntreffer, må injeksjonen stoppes umiddelbart. Kontakt lege omgående dersom du opplever noen av de følgende symptomene på allergiske reaksjoner: hevelse i ansiktet, utslett, generell kløe, elveblest, sammensnøring i brystet, pustevansker, brennende og stikkende følelse på injeksjonsstedet, frysninger, rødming, hodepine, generelt ubehag, kvalme, rastløshet, rask hjerterytme og lavt blodtrykk.

For barn som ikke har blitt behandlet med faktor IX-legemidler tidligere, er det vanlig at hemmere dannes (se avsnitt 2) (opptil 1 av 10 pasienter). Hvis dette skjer, kan det hende at legemidlet slutter å virke som den skal, og barnet ditt kan oppleve vedvarende blødning. Hvis det skjer, må du kontakte legen din umiddelbart.

Følgende bivirkninger kan inntreffe med dette legemidlet:

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer): hodepine, nummenhet eller kribling i munnen, smerter i siden med blod i urinen (obstruktiv uropati) og rødhet på injeksjonsstedet.

Barn som ikke har blitt behandlet med faktor IX-legemidler før: faktor IX-hemmere, overfølsomhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer): svimmelhet, smaksendringer, dårlig ånde, tretthetsfølelse, smerte ved injeksjonsstedet, rask hjerterytme, blod i urinen (hematuri), smerter i siden (nyrekolikk), lavt blodtrykk og nedsatt appetitt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ALPROLIX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Bruk ikke dette legemidlet hvis det har vært oppbevart ved romtemperatur i mer enn 6 måneder.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

ALPROLIX kan eventuelt oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i et enkelt tidsrom som ikke overskrider 6 måneder. Noter datoen ALPROLIX tas ut av kjøleskapet på siden av esken, og sett den i romtemperatur. Etter oppbevaring i romtemperatur kan ikke preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

ALPROLIX bør brukes med én gang det er klargjort. Dersom du ikke kan bruke den klargjorte oppløsningen umiddelbart, må den brukes innen 6 timer når den oppbevares i romtemperatur. Ikke sett oppløsningen i kjøleskap etter at den er klargjort. Beskytt oppløsningen mot direkte sollys.

Den klargjorte oppløsningen vil være klar til svakt perleaktig (opalisierende) og fargeløs. Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at det er grumsete eller har synlige partikler.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Kast all ubrukt oppløsning på egnet måte. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ALPROLIX

Pulver:

- Virkestoff er eftrenonakog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX, Fc-fusjonsprotein). Hvert hetteglass med ALPROLIX inneholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IU eftrenonakog alfa.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroksid og saltsyre. Dersom du er på en kontrollert natriumdiett, se avsnitt 2.

Væske:

5 ml natriumklorid og vann til injeksjonsvæske

Hvordan ALPROLIX ser ut og innholdet i pakningen

ALPROLIX leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Pulveret er et hvitt til off-white pulver. Væsken som følger med til klargjøring av oppløsningen, er en klar, fargeløs oppløsning. Etter klargjøringen er oppløsningen klar til svakt opalisierende og fargeløs.

Hver pakning med ALPROLIX inneholder 1 hetteglass med pulver, 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter, 1 infusjonssett, 2 desinfiserende servietter, 2 plastre og 1 gasbind.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

Telefon: +46 8 697 20 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

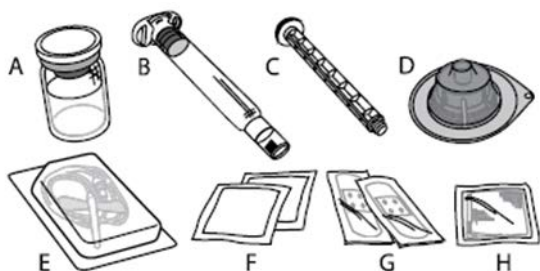
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Se andre siden av pakningsvedlegget for avsnitt 7. Instruksjoner for klargjøring og administrasjon.

7. Instruksjoner for klargjøring og administrasjon

Prosedyren angitt nedenfor beskriver klargjøring og administrering av ALPROLIX.

ALPROLIX administreres ved intravenøs (i.v.) injeksjon etter at pulveret til injeksjon er løst opp i væsken som følger med i den ferdigfylte sprøyten. ALPROLIX-pakningen inneholder:



- A) 1 hetteglass med pulver
- B) 5 ml væske i ferdigfylt sprøyte
- C) 1 stempelstang
- D) 1 hetteglassadapter
- E) 1 infusjonssett
- F) 2 desinfiserende servietter
- G) 2 plastre
- H) 1 gasbind

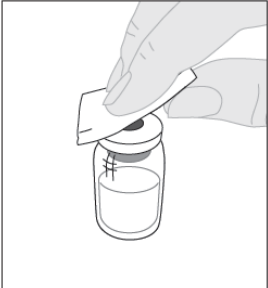
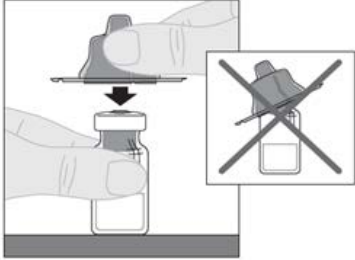
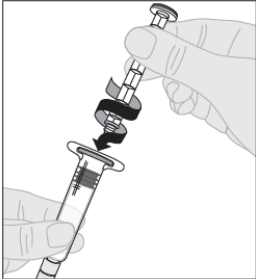
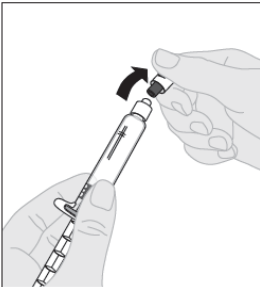
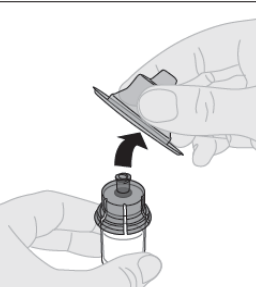
ALPROLIX må ikke blandes med andre oppløsninger for injeksjon eller infusjon.

Vask hendene før du åpner pakningen

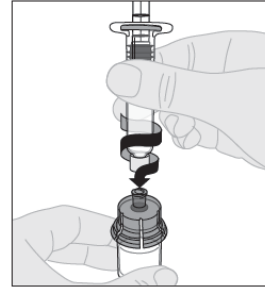
Klargjøring:

1. Kontroller navnet og styrken på pakningen for å forsikre deg om at den inneholder det riktige legemidlet. Kontroller utløpsdatoen på esken med ALPROLIX. Ikke bruk legemidlet hvis utløpsdatoen er utgått.
2. Dersom ALPROLIX har vært oppbevart i kjøleskap, la hetteglasset med ALPROLIX (A) og sprøyten med væsken (B) nå romtemperatur før bruk. Ikke bruk ekstern varme.
3. Sett hetteglasset på en ren, jevn overflate. Ta av vippelokket i plast fra hetteglasset.

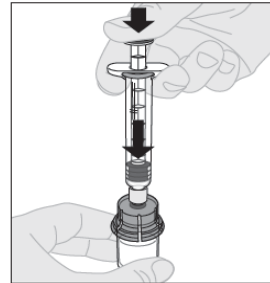


| | |
|---|---|
| <p>4. Tørk av toppen på hetteglasset med en av de desinfiserende serviettene (F) som følger med i pakningen og la det lufttørke. Ikke berør toppen på hetteglasset og ikke la det komme i berøring med noe etter at det er tørket av.</p> |  |
| <p>5. Trekk beskyttelsespapiret av den klare hetteglassadapteren i plast (D). Ikke ta adapteren ut av beskyttelseshetten. Ikke berør innsiden av pakningen til hetteglassadapteren.</p> | |
| <p>6. Sett hetteglasset på en jevn overflate. Hold hetteglassadapteren i beskyttelseshetten og plasser den rett over toppen av hetteglasset. Trykk bestemt ned til adapteren smekker på plass på toppen av hetteglasset, og spissen på adapteren har trengt igjennom proppen på hetteglasset.</p> |  |
| <p>7. Sett stempelstangen (C) på sprøyten med væske ved å sette tuppen av stempelstangen inn i åpningen på sprøytetempelet. Skru stempelstangen bestemt med klokken til den er godt festet i sprøytetempelet.</p> |  |
| <p>8. Knekk av det hvite, barnesikrede plastlokket fra sprøyten med væske, ved å bøye det perforerte lokket til det knekker av. Legg lokket til side ved å plassere det med toppen ned på en jevn overflate. Ikke berør innsiden av lokket eller sprøytetuppen.</p> |  |
| <p>9. Ta beskyttelseshetten av adapteren og kast den.</p> |  |

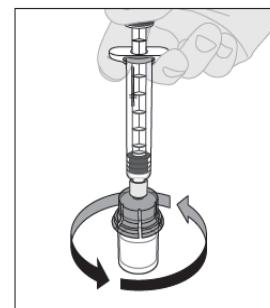
10. Fest sprøyten med væske til hetteglassadapteren ved å stikke sprøytetuppen inn i adapteråpningen. Skyv bestemt og skru sprøyten med klokken til den er godt festet.



11. Press stempelstangen langsomt inn for å injisere all væsken inn i hetteglasset med ALPROLIX.



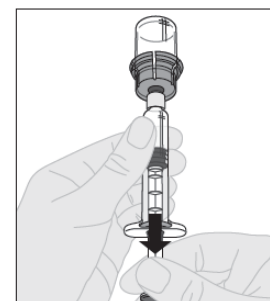
12. Med sprøyten fortsatt festet til adapteren og stempelstangen presset ned, roter hetteglasset forsiktig til pulveret er oppløst. Ikke rist.



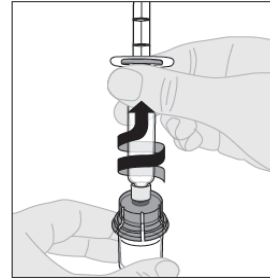
13. Se nøye på den ferdige oppløsningen før administrering. Oppløsningen skal være klar til svakt perleaktig (opalisierende) og fargeløs. Ikke bruk oppløsningen hvis den er grumsete eller har synlige partikler.

14. Sørg for at sprøyteteppelet er presset helt inn og vend hetteglasset opp-ned. Trekk stempelstangen langsomt ut for å trekke opp all oppløsningen gjennom hetteglassadapteren og inn i sprøyten.

Merk: Dersom du bruker mer enn ett hetteglass ALPROLIX per injeksjon, skal hvert hetteglass klargjøres separat ifølge ovennevnte instruksjoner (trinn 1 til 13), og sprøyten med væske skal fjernes fra hetteglassadapteren mens den fortsatt sitter på plass. En større sprøyte med luer-lås kan brukes til å trekke opp det klargjorte innholdet fra hvert hetteglass.



15. Løsne sprøyten fra hetteglassadapteren ved å trekke varsomt og skru hetteglasset mot klokken.



16. Kast hetteglasset og adapteren.

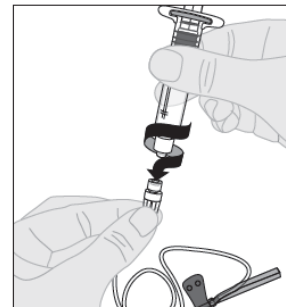
Merk: Dersom oppløsningen ikke skal brukes med én gang, kan sprøyteheten settes forsiktig tilbake på sprøytetuppen. Ikke berør sprøytetuppen eller innsiden av hetten.

Etter klargjøring kan ALPROLIX oppbevares ved romtemperatur i opptil 6 timer før administrasjon. Hvis denne tiden overskrides skal all klargjort ALPROLIX kastes. Beskyttes mot direkte sollys.

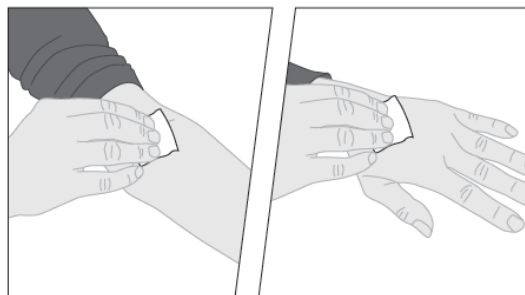
Administrasjon (intravenøs injeksjon):

ALPROLIX skal administreres ved bruk av infusjonssettet (E) som følger med i denne pakningen.

1. Åpne pakningen med infusjonssettet og ta av lokket på enden av slangen. Fest sprøyten med klargjort ALPROLIX-oppløsning til enden av slangen på infusjonssettet ved å skru med klokken.



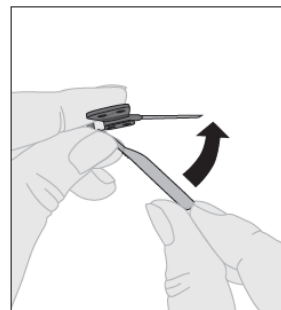
2. Fest et turniké (stasebånd) om ønskelig, og klargjør injeksjonsstedet ved å rengjøre huden med den andre desinfiserende servietten som følger med i pakningen.



3. Fjern eventuell luft fra slangen i infusjonssettet ved å presse stempelstangen langsamt inn til væsken når fram til kanylen på infusjonssettet. Ikke press oppløsningen gjennom kanylen. Fjern den klare beskyttelseshetten i plast fra kanylen.

4. Sett infusjonssettkanylen inn i en vene slik som en lege eller sykepleier har vist deg, og fjern turnikéen (stasebåndet). Om ønskelig kan du bruke det ene plasteret (G) som følger med i pakningen til å holde kanylens plastvinger på plass ved injeksjonsstedet. Det klargjorte preparatet skal injiseres intravenøst i løpet av flere minutter. Det kan hende legen endrer den anbefalte injeksjonshastigheten for å gjøre det mer behagelig for deg.

5. Etter at injeksjonen er fullført og kanylen er fjernet, skal du bøye nålbeskyttelsen til den smekker på plass over kanylen.



6. Kast den brukte kanylen, all ubrukt oppløsning, sprøyten og det tomme hetteglasset i en egnet avfallsbeholder for medisinsk avfall da dette utstyret kan skade andre hvis det ikke er kastet på forsvarlig vis. Ikke bruk utstyret på nytt.