

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALPROLIX 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ALPROLIX 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstytucji, każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 50 IU eftrenonakogu alfa.

ALPROLIX 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstytucji, każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 100 IU eftrenonakogu alfa.

ALPROLIX 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstytucji, każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 200 IU eftrenonakogu alfa.

ALPROLIX 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstytucji, każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 400 IU eftrenonakogu alfa.

ALPROLIX 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 IU eftrenonakogu alfa (eftrenonacogum alfa). Po rekonstytucji, każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 600 IU eftrenonakogu alfa.

Aktywność (wyrażona w jednostkach międzynarodowych - IU) oznaczana jest za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia zgodnie z Farmakopeą Europejską wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO dla czynnika IX. Swoista aktywność produktu ALPROLIX wynosi 55-84 IU/mg białka.

Eftrenonakog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc (rFIXFc)) zawiera 867 aminokwasów. Jest to produkt czynnika o wysokiej czystości otrzymywany w technologii rekombinacji DNA w linii embrionalnych komórek nerki ludzkiej (HEK) bez dodatku jakichkolwiek

egzogennych białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

0,3 mmol (6,4 mg) sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: liofilizowany, biały lub prawie biały proszek lub bryła.

Rozpuszczalnik: Roztwór jest przejrzysty, bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Produkt ALPROLIX można stosować we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy przeprowadzać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ALPROLIX u pacjentów wcześniej nieleczonych. Dane nie są dostępne.

Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika IX w celu określenia dawki do podania pacjentowi oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem IX może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika IX w osoczu).

W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika APTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika IX w osoczu. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku zmiany laboratorium, w którym wykonuje się test i(lub) odczynnika stosowanego w teście. Dokonywanie pomiarów za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia z wykorzystaniem odczynnika kaolinowego APTT będzie prawdopodobnie prowadziło do zaniżenia wyniku poziomu aktywności.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika IX Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności rekombinowanego czynnika IX Fc odpowiada ilości czynnika IX zawartego w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika IX Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika IX na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika IX w osoczu o 1% normalnej aktywności (IU/dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (%) (IU/dl) x {odwrotność obserwowanej wartości odzysku (IU/kg na IU/dl)}

Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Jeśli w celu opanowania krwawienia wymagane jest powtórzenie dawki, należy wziąć pod uwagę wydłużony okres półtrwania produktu ALPROLIX (patrz punkt 5.2). Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej.

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawienia, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl) w danym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie produktu można oprzeć na wytycznych podanych w tabeli 1.

Tabela 1: Wytyczne dotyczące dawkowania produktu ALPROLIX w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (%) (IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Czas trwania leczenia (dni)
<u>Krwawienie</u>		
Wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	Powtarzać wstrzyknięcie co 48 godzin do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia.
Nasilone krwawienie do stawów; krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	Powtarzać wstrzyknięcie co 24 do 48 godzin do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
<u>Zabiegi chirurgiczne</u>		
Niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	W razie potrzeby powtórzyć wstrzyknięcie po 24 godzinach do czasu zagojenia ¹ .
<u>Poważne zabiegi chirurgiczne</u>	80-100 (przed- i pooperacyjnie)	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (IU/dl).

¹ U niektórych pacjentów i w niektórych okolicznościach można przedłużyć odstęp między dawkami do 48 godzin (dane farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2).

Profilaktyka

W przypadku profilaktyki długotrwałej przeciwko krwawieniu, zalecane schematy początkowe obejmują:

- 50 IU/kg mc. co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub
- 100 IU/kg mc. co 10 dni, dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych.

Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych. Patrz punkty 5.1 i 5.2.

Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

W przypadku samodzielnego podawania lub podawania przez opiekuna potrzebne jest odpowiednie szkolenie.

Produkt ALPROLIX należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX i (lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu ALPROLIX zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym.

Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze istnieją doniesienia wskazujące na związek między występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy poddać ocenie pod kątem obecności inhibitora. Należy zauważyć, że u pacjentów z inhibitorami czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na produkty zawierające czynnik IX, początkowe podawanie czynnika IX powinno, według decyzji lekarza prowadzącego, odbywać się pod nadzorem medycznym umożliwiającym odpowiednie leczenie w razie wystąpienia reakcji alergicznych.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w wyniku stosowania produktów zawierających czynnik IX, należy rozpocząć obserwację kliniczną pod kątem wczesnych objawów koagulopatii zakrzepowej i konsumpcyjnej, przeprowadzając odpowiednie badania biologiczne podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, u pacjentów po operacji, u noworodków lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W takich sytuacjach należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia produktem ALPROLIX w stosunku do ryzyka wystąpienia tych powikłań.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Zapis numeru serii

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ALPROLIX zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (lub 6,4 mg) sodu na fiolkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu ALPROLIX z innymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie przeprowadzano badań wpływu produktu ALPROLIX na reprodukcję u zwierząt. Przeprowadzono badanie przenikania przez łożysko u myszy (patrz punkt 5.3). Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest danych dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego czynnik IX należy podawać kobietom w okresie ciąży i karmiącym piersią tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność. Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ALPROLIX na płodność u zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt ALPROLIX nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu). W niektórych przypadkach reakcje te przekształciły się w ciężkie reakcje anafilaktyczne i wystąpiły w bliskim związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów

czynnika IX (patrz również punkt 4.4). Zgłaszano zespół nerczycowy po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX oraz reakcją alergiczną w wywiadzie.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi IX. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieje potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX, przy czym większe ryzyko stwarzają preparaty o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX o niskiej czystości wiązało się z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów czynnika IX o wysokiej czystości rzadko wiązało się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania podaną w poniższej tabeli obserwowano u łącznie 153 pacjentów z ciężką postacią hemofilii B w badaniach klinicznych fazy III i w badaniu uzupełniającym. Całkowita liczba dni ekspozycji wynosiła 17 080 z medianą 100 (zakres 1-351) dni ekspozycji na pacjenta.

Przedstawiona poniżej tabela 2 jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane dla produktu ALPROLIX w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia smaku	Często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Parestezje jamy ustnej Nieświeży oddech	Często Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Uropatia zaporowa Krwiomocz Kolka nerkowa	Często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Ból w miejscu infuzji	Niezbyt często Niezbyt często

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

W ramach doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano rozwój inhibitorów czynnika IX i nadwrażliwość (w tym anafilaksja).

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne jak u dorosłych. Zakres i charakterystyka wg wieku bazy danych dotyczących bezpieczeństwa u dzieci, patrz punkt 5.1

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie scharakteryzowano skutków podania większych dawek produktu ALPROLIX niż zalecane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD04

Mechanizm działania

Czynnik IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68 000 daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia oraz przez kompleks czynnika VII/czynnika tkankowego w zewnątrzpochodnym układzie. Aktywowany czynnik IX, w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu.

Hemofilia B jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika IX w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.

Produkt ALPROLIX (eftrenonakog alfa) jest długo działającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA.

Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu ALPROLIX oceniano w 2 wielonarodowych, otwartych, kluczowych badaniach; badaniu fazy III, nazwanym badaniem I, i badaniu pediatrycznym fazy III, nazwanym badaniem II (patrz „Dzieci i młodzież”).

Badanie I porównywało skuteczność 2 schematów leczenia profilaktycznego (stały cotygodniowy odstęp między dawkami i zindywidualizowany odstęp między dawkami) z leczeniem na żądanie. Do badania włączono wszystkich 123 uprzednio leczonych pacjentów płci męskiej (w wieku od 12 do 71 lat) z ciężką hemofilią B ($\leq 2\%$ aktywności endogennego czynnika IX). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie produktem ALPROLIX i byli obserwowani przez maksymalnie 77 tygodni.

W grupie ze stałym cotygodniowym odstępem między dawkami, pacjenci otrzymywali produkt ALPROLIX w celu rutynowej profilaktyki, począwszy od 50 IU/kg. W grupie ze zindywidualizowanym odstępem między dawkami, pacjenci otrzymywali produkt ALPROLIX w celu rutynowej profilaktyki, w stałej dawce 100 IU/kg z 10-dniowym odstępem między dawkami. Ponadto badanie I oceniało skuteczność hemostatyczną w leczeniu epizodów krwawienia i określało skuteczność hemostatyczną podczas postępowania okołoperacyjnego u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym.

Profilaktyka ze stałym cotygodniowym odstępem między dawkami i ze zindywidualizowanym odstępem między dawkami:

U badanych pacjentów, włączonych do grupy profilaktyki ze stałym cotygodniowym odstępem między dawkami badania I, mediana cotygodniowej dawki wynosiła 45,17 IU/kg (przedział międzykwartyłowy 38,1-53,7). U badanych pacjentów, włączonych do grupy profilaktyki ze zindywidualizowanym odstępem między dawkami badania I, mediana odstępu między dawkami wynosiła 12,53 dni (przedział międzykwartyłowy 10,4-13,4).

Mediana średniego rocznego wskaźnika krwawień (ang. *Annualised Bleeding Rate*, ABR) u pacjentów podlegających ocenie skuteczności wynosiła 2,95 (przedział międzykwartyłowy 1,01-4,35) u pacjentów w profilaktyce ze stałym cotygodniowym odstępem między dawkami, 1,38 (przedział międzykwartyłowy 0,00-3,43) u pacjentów ze zindywidualizowanym odstępem między dawkami i 17,69 (przedział międzykwartyłowy 10,77-23,24) u pacjentów leczonych na żądanie. Epizody krwawienia nie wystąpiły u 42% pacjentów otrzymujących zindywidualizowaną profilaktykę i u 23,0% pacjentów otrzymujących cotygodniową profilaktykę. Odsetek pacjentów w profilaktyce ze zindywidualizowanym odstępem między dawkami z ≥ 1 stawem docelowym na początku badania był mniejszy niż w przypadku pacjentów otrzymujących cotygodniową profilaktykę (odpowiednio 27,6% i 57,1%).

Należy zauważyć, że ABR jest nieporównywalne między różnymi koncentratami czynników i między różnymi badaniami klinicznymi.

Leczenie krwawień: Spośród 636 krwawień, obserwowanych podczas badania I, 90,4% było kontrolowanych 1 wstrzyknięciem, a ogółem 97,3% 2 wstrzyknięciami lub mniej. Mediana średniej dawki na wstrzyknięcie do leczenia epizodu krwawienia wynosiła 46,07 (przedział międzykwartyłowy 32,86-57,03) IU/kg. Mediana dawki całkowitej w leczeniu krwawienia wynosiła 51,47 IU/kg (przedział międzykwartyłowy 35,21-61,73) w grupie pacjentów otrzymujących cotygodniową profilaktykę, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) w grupie pacjentów otrzymujących zindywidualizowaną profilaktykę i 46,58 IU/kg (33,33-59,41) w grupie pacjentów leczonych na żądanie.

Dzieci i młodzież

Do badania II włączono w sumie 30 wcześniej leczonych dzieci i młodzieży płci męskiej z ciężką hemofilią B ($\leq 2\%$ aktywności endogennego czynnika IX). Pacjenci mieli mniej niż 12 lat (15 miało < 6 lat, a 15 miało od 6 do < 12 lat). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie produktem ALPROLIX i byli obserwowani przez maksymalnie 52 tygodnie.

Wszystkich 30 pacjentów leczono produktem ALPROLIX według indywidualnego profilaktycznego schematu dawkowania, począwszy od 50-60 IU/kg co 7 dni, z dostosowaniem dawki do maksymalnie 100 IU/kg oraz częstotścią dawkowania co najmniej raz na tydzień i maksymalnie dwa razy w tygodniu.

Zindywidualizowany schemat w profilaktyce:

Mediana średniej cotygodniowej dawki produktu ALPROLIX wynosiła 59,40 IU/kg (przedział międzykwartyłowy 52,95 do 64,78 IU/kg) u pacjentów w wieku <6 lat i 57,78 IU/kg (przedział międzykwartyłowy 51,67 do 65,01 IU/kg) u pacjentów w wieku od 6 do <12 lat. Mediana całkowitego odstępu między dawkami wynosiła 6,99 dnia (przedział międzykwartyłowy 6,94 do 7,03), bez różnicy między kohortami wiekowymi w medianie odstępu czasu między dawkami. Z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego ostatnia przepisana dawka wynosiła 100 IU/kg co 5 dni, ostatnie przepisane dawki u pozostałych 29 pacjentów wynosiły do 70 IU/kg co 7 dni. Epizody krwawienia nie wystąpiły u 33% dzieci i młodzieży.

Mediana średniego rocznego wskaźnika krwawień u pacjentów w wieku <12 lat podlegających ocenie skuteczności wynosiła 1,97 (przedział międzykwartyłowy 0,00-3,13).

Leczenie epizodów krwawień: Wśród 60 epizodów krwawień, obserwowanych podczas badania II, 75% było kontrolowanych 1 wstrzyknięciem, a ogółem 91,7% epizodów krwawień kontrolowano 2 lub mniej wstrzyknięciami. Mediana średniej dawki na wstrzyknięcie do leczenia epizodu krwawienia wynosiła 63,51 (przedział międzykwartyłowy 48,92-99,44) IU/kg. Mediana dawki całkowitej w leczeniu krwawienia wynosiła 68,22 IU/kg (przedział międzykwartyłowy 50,89-126,19).

Postępowanie okołoperacyjne (profilaktyka chirurgiczna):

W badaniu I i badaniu uzupełniającym przeprowadzono i oceniono łącznie 29 poważnych zabiegów chirurgicznych u 19 pacjentów (17 dorosłych, 1 osoba nastoletnia i 1 dziecko w wieku <12 lat). Spośród 29 pacjentów poddanych poważnemu zabiegowi chirurgicznemu, 24 (82,8%) wymagało podania pojedynczej dawki przedoperacyjnej w celu zachowania hemostazy podczas zabiegu chirurgicznego. Mediana średniej dawki na wstrzyknięcie do zachowania hemostazy wynosiła 94,7 IU/kg (zakres: 49 do 152 IU/kg). Dawka całkowita w dniu zabiegu chirurgicznego mieściła się w zakresie od 51 do 318 IU/kg, a dawka całkowita w 14-dniowym okresie okołoperacyjnym mieściła się w zakresie od 60 do 1 947 IU/kg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne produktu ALPROLIX przeprowadzono u leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią B. Dane przedstawione w tym punkcie uzyskano w jednostopniowym teście krzepnięcia za pomocą odczynnika APTT na bazie krzemionki, kalibrowanego w oparciu o standard czynnika IX w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u 22 pacjentów (≥ 19 lat) otrzymujących produkt ALPROLIX (rFIXFc). Po okresie wymywania trwającym co najmniej 120 godzin (5 dni) pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę 50 IU/kg produktu ALPROLIX. Próbkę do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki i następnie w 11 punktach czasowych do 240 godzin (10 dni) po podaniu dawki. Parametry farmakokinetyczne analizy niekompartmentowej uzyskane po dawce 50 IU/kg produktu ALPROLIX są przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne produktu ALPROLIX (dawka 50 IU/kg)

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

¹ Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI)

² Parametry farmakokinetyczne uzyskane z analizy kompartmentowej

Skróty: CI = przedział ufności; C_{max} = maksymalna aktywność; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika IX od czasu; t_{1/2α} = okres półtrwania w fazie dystrybucji; t_{1/2β} = okres półtrwania w fazie eliminacji; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; MRT = średni czas pozostawania w organizmie.

Na okres półtrwania produktu ALPROLIX w fazie eliminacji (82 godziny) wpływa region Fc, który, jak wykazano w modelach zwierzęcych, jest przekazywany przez szlaki krążenia receptora Fc noworodka.

Opracowano model farmakokinetyczny populacji w oparciu o dane aktywności czynnika IX uzyskane od 161 pacjentów w różnym wieku (2-76 lat) o masie ciała od 12,5 kg do 186,7 kg w trzech badaniach klinicznych (12 pacjentów w badaniu fazy 1/2a, 123 pacjentów w badaniu I i 26 pacjentów w badaniu II). Szacowany klirens produktu ALPROLIX u typowego dorosłego ważącego 70 kg wynosi 2,30 dl/h, a objętość dystrybucji produktu ALPROLIX w stanie równowagi wynosi odpowiednio 194,8 dl. Obserwowany profil czasu średniej (odchylenie standardowe) aktywności po podaniu pojedynczej dawki produktu ALPROLIX u pacjentów z ciężką hemofilią B przedstawiono poniżej (patrz tabela 4).

Tabela 4: Obserwowana średnia (odchylenie standardowe) aktywność czynnika IX [IU/dl] po podaniu pojedynczej dawki produktu ALPROLIX¹ pacjentom w wieku ≥12 lat

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

¹ Patrz punkt 4.2; ND: niedostępne

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne produktu ALPROLIX określono dla młodzieży w badaniu I (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w kilku punktach czasowych do 336 godzin (14 dni) po podaniu dawki), a dla dzieci w badaniu II (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w 7 punktach czasowych do 168 godzin (7 dni) po podaniu dawki). W tabeli 5 przedstawiono parametry farmakokinetyczne obliczone na podstawie danych pediatrycznych, uzyskanych od 35 pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Tabela 5: Porównanie parametrów farmakokinetycznych produktu ALPROLIX (rFIXFc) według kategorii wiekowej

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

¹ Parametry farmakokinetyczne pochodzące z analizy niekompartimentowej są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI)

Skróty: CI = przedział ufności; IR = odzysk przyrostowy; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika IX od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności na podstawie testu trombogenności u królików (model Wesslerera) i po podaniu wielokrotnym (obejmujących ocenę toksyczności miejscowej, męskich narządów rozrodczych i parametrów elektrokardiograficznych) u szczurów i małp nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród lub rozwój zarodka i płodu. W badaniu przenikania przez łożysko wykazano, że produkt ALPROLIX przenika w małych ilościach przez łożysko u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

L-histydyna

Mannitol

Polisorbat 20

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Należy używać wyłącznie dostarczonego zestawu do infuzji, ponieważ może dojść do niepowodzenia leczenia wskutek adsorpcji czynnika IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych przyrządów do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

4 lata

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę wyjęcia produktu z lodówki należy zanotować na pudełku. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie wolno wkładać produktu ponownie do lodówki. Nie stosować produktu po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiołce lub sześciu miesięcy od wyjęcia pudełka z lodówki, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C). Jeśli produkt nie jest zużyty w ciągu 6 godzin, należy go wyrzucić. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast użyć po rekonstytucji. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania przed użyciem. Produkt chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania

Każde opakowanie zawiera:

- proszek w fiołce ze szkła typu 1 z korkiem z gumy chlorobutyłowej
- 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce ze szkła typu 1 z tłokiem z gumy bromobutyłowej
- trzon tłoka
- jałowy łącznik fiołki do rekonstytucji
- jałowy zestaw do infuzji
- gazik(i) nasączony(e) alkoholem
- plaster/plastry

- gazik(i).

Wielkość opakowania: 1 zestaw.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do wstrzykiwań w każdej fiolce należy rozpuścić w dostarczonym w ampułko-strzykawce rozpuszczalniku (roztwór chlorku sodu) przy użyciu jałowego łącznika do fiolki do rekonstytucji.

Należy delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Dodatkowe informacje dotyczące rekonstytucji i podawania, patrz ulotka dla pacjenta.

Roztwór po rekonstytucji powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny. Produkt leczniczy po rekonstytucji należy przed podaniem sprawdzić wizualnie na obecność cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają cząstki stałe.

Ten produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [.http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych

informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALPROLIX 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
eftrenonacogum alfa
rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Proszek: 250 IU eftrenonacogum alfa (ok. 50 IU/ml po rekonstytucji)

Proszek: 500 IU eftrenonacogum alfa (ok. 100 IU/ml po rekonstytucji)

Proszek: 1000 IU eftrenonacogum alfa (ok. 200 IU/ml po rekonstytucji)

Proszek: 2000 IU eftrenonacogum alfa (ok. 400 IU/ml po rekonstytucji)

Proszek: 3000 IU eftrenonacogum alfa (ok. 600 IU/ml po rekonstytucji)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek:

sacharoza, L-histydyna, mannitol, polisorbat 20, sodu wodorotlenek, kwas solny

Rozpuszczalnik:

sodu chlorek

woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z proszkiem, 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce, 1 trzon tłoka, 1 łącznik fiolki, 1 zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, 2 plastry, 1 gazik

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie, po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Film szkoleniowy o spos. przyg. i podawania leku ALPROLIX jest dost. po zeskanowaniu kodu QR smartfonem lub na str. internetowej

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

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 6 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej leku nie wolno ponownie wkładać do lodówki.

Data wyjęcia z lodówki:

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ALPROLIX 250 IU proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań

ALPROLIX 500 IU proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań

ALPROLIX 1000 IU proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań

ALPROLIX 2000 IU proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań

ALPROLIX 3000 IU proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań

eftrenonacogum alfa
rekombinowany czynnik krzepnięcia IX
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla ALPROLIX
sodu chlorek
woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ALPROLIX 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ALPROLIX 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ALPROLIX 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ALPROLIX 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ALPROLIX 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

eftrenonakog alfa (eftrenonacogum alfa) rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ALPROLIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ALPROLIX
3. Jak stosować lek ALPROLIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ALPROLIX
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja przygotowania i podawania leku

1. Co to jest lek ALPROLIX i w jakim celu się go stosuje

ALPROLIX zawiera substancję czynną eftrenonakog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc. Czynnik IX jest białkiem wytwarzanym naturalnie w organizmie, niezbędnym do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień.

ALPROLIX jest lekiem stosowanym w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z hemofilią B (dziedziczne zaburzenie krzepnięcia spowodowane niedoborem czynnika IX).

Lek ALPROLIX jest przygotowywany przy użyciu technologii rekombinacji, bez dodatku jakiegokolwiek składników pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie wytwarzania.

Jak działa lek ALPROLIX

U pacjentów z hemofilią B brakuje czynnika IX lub nie działa on prawidłowo. Lek ALPROLIX stosuje się do zastąpienia brakującego lub wadliwego czynnika IX. ALPROLIX zwiększa poziom czynnika IX we krwi i tymczasowo koryguje skłonność do krwawień. Białko fuzyjne Fc w leku ALPROLIX wydłuża czas działania leku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ALPROLIX

Kiedy nie stosować leku ALPROLIX:

- jeśli pacjent ma uczulenie na eftrenonakog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ALPROLIX należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ALPROLIX. Objawy reakcji alergicznych mogą obejmować uogólniony świąd, pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi. W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent uważa, że krwawienie nie jest wystarczająco opanowane otrzymaną dawką, ponieważ może to mieć kilka przyczyn. Na przykład, wytwarzanie przeciwciał (znanych również jako inhibitory) przeciwko czynnikowi IX jest znanym powikłaniem, mogącym wystąpić w czasie leczenia hemofilii B. Przeciwciała uniemożliwiają właściwe działanie leczenia. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ALPROLIX, aby opanować krwawienie.

Pacjenci z inhibitorem czynnika IX mogą być narażeni na zwiększone ryzyko anafilaksji podczas przyszłego leczenia czynnikiem IX. Dlatego, w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, takich jak te opisane powyżej, należy zbadać pacjenta pod kątem obecności inhibitora.

Produkty czynnika IX mogą zwiększać ryzyko powstawania niepożądanych skrzepów krwi w organizmie, zwłaszcza jeśli u pacjenta istnieją czynniki ryzyka wystąpienia skrzepów. Objawy możliwego niepożądanego krzepnięcia krwi mogą obejmować: ból i (lub) tkliwość wzdłuż żyły, niespodziewany obrzęk ręki lub nogi lub nagła duszność lub trudności w oddychaniu.

Powikłania związane z cewnikiem

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, obecności bakterii we krwi i skrzepów w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się zapisanie nazwy i numeru serii produktu podczas każdego podania leku ALPROLIX.

ALPROLIX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

ALPROLIX nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ALPROLIX zawiera sól

Po rozpuszczeniu lek zawiera 6,4 mg sodu w fiolece. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie.

3. Jak stosować lek ALPROLIX

Leczenie lekiem ALPROLIX rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz punkt 7). W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek ALPROLIX jest podawany we wstrzyknięciu do żyły. Pacjent lub inna osoba może podawać lek ALPROLIX po odpowiednim przeszkoleniu. Lekarz określi dawkę leku ALPROLIX (w jednostkach międzynarodowych lub „IU”) dla pacjenta. Dawka zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta w leczeniu substytucyjnym czynnikiem IX oraz od tego, czy lek jest stosowany do zapobiegania krwawieniom, czy do leczenia krwawienia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent uważa, że krwawienie nie jest wystarczająco dobrze opanowane otrzymaną dawką.

Jak często będą konieczne wstrzyknięcia, będzie zależeć od skuteczności leku ALPROLIX u pacjenta. Lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne w celu upewnienia się, czy poziomy czynnika IX we krwi są odpowiednie.

Leczenie krwawień

Dawka leku ALPROLIX jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika IX, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika IX będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

Zapobieganie krwawieniom

Jeśli pacjent stosuje lek ALPROLIX, aby zapobiec krwawieniu, lekarz obliczy dawkę dla pacjenta.

Zazwyczaj stosowana dawka leku ALPROLIX to 50 IU na kilogram masy ciała, podawana raz na tydzień lub 100 IU na kg masy ciała, co 10 dni. Lekarz może dostosować dawkę lub odstępy między dawkami. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek ALPROLIX można stosować u dzieci i młodzieży w każdym wieku. U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być konieczne podawanie większych dawek lub częstsze wstrzykiwanie, a zazwyczaj stosowana dawka to 50 do 60 IU na kg masy ciała, podawana raz na 7 dni.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ALPROLIX

Należy jak najszybciej powiadomić lekarza. Lek ALPROLIX należy zawsze stosować dokładnie według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie zastosowania leku ALPROLIX

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Dawkę należy przyjąć niezwłocznie po przypomnieniu, a następnie kontynuować normalny schemat dawkowania. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku ALPROLIX

Nie należy przerywać stosowania leku ALPROLIX bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku ALPROLIX pacjent może nie być już chroniony przed krwawieniem lub obecne krwawienie może nie ustać.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią ciężkie, nagłe reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna), należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów reakcji alergicznej: obrzęk twarzy, wysypka, uogólniony świąd, pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, ból głowy, ogólne złe samopoczucie, nudności, niepokój, szybkie bicie serca i niskie ciśnienie krwi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania tego leku.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób): ból głowy, drętwienie lub mrowienie w ustach, ból w boku z krwią w moczu (uropatia zaporowa).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób): zawroty głowy, zmiana smaku, nieświeży oddech, uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, szybkie bicie serca, krew w moczu (krwiomocz), ból w boku (kolka nerkowa), niskie ciśnienie krwi i zmniejszenie apetytu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ALPROLIX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek ALPROLIX można ewentualnie przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Na pudełku należy zapisać datę wyjęcia leku ALPROLIX z lodówki i umieszczenia w temperaturze pokojowej. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie wolno wkładać produktu ponownie do lodówki.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Nie stosować tego leku, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej przez okres dłuższy niż 6 miesięcy.

Po przygotowaniu leku ALPROLIX należy go natychmiast użyć. Jeśli nie jest możliwe natychmiastowe zastosowanie roztworu ALPROLIX, należy go zużyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej. Roztworu po przygotowaniu nie przechowywać w lodówce. Roztwór należy chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem.

Przygotowany roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że jest mętny lub zawiera widoczne cząstki.

Ten produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie pozostałości nieużytego roztworu należy usunąć zgodnie z przepisami. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera ALPROLIX

Proszek:

- Substancją czynną leku jest eftrenonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc). Każda fiolka leku ALPROLIX zawiera nominalnie 250, 500, 1 000, 2 000 lub 3 000 IU eftrenonakogu alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, L-histydyna, mannitol, polisorbit 20, sodu wodorotlenek i kwas solny. Jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie, patrz punkt 2.

Rozpuszczalnik:

5 ml chlorku sodu i wody do wstrzykiwań

Jak wygląda ALPROLIX i co zawiera opakowanie

Lek ALPROLIX jest dostarczany w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest białym lub prawie białym proszkiem lub bryłą. Rozpuszczalnik dostarczany do przygotowania roztworu do wstrzykiwań jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem. Po przygotowaniu roztwór do wstrzykiwań jest przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny.

Każde opakowanie ALPROLIX zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce, 1 trzon tłoka, 1 łącznik fiolki, 1 zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, 2 plastry i 1 gazik.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

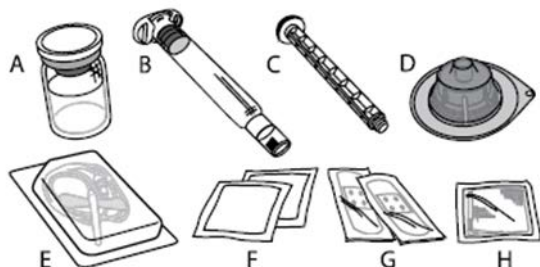
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Na odwrocie ulotki znajduje się punkt 7. Instrukcja przygotowania i podawania leku

7. Instrukcja przygotowania i podawania leku

Poniższa procedura opisuje przygotowanie i podanie produktu ALPROLIX.

ALPROLIX podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (i.v.) po rozpuszczeniu proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w rozpuszczalniku dostarczonym w ampułko-strzykawce. Opakowanie ALPROLIX zawiera:



- A) 1 fiolka z proszkiem
- B) 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce
- C) 1 trzon tłoka
- D) 1 łącznik fiolki
- E) 1 zestaw do infuzji
- F) 2 gaziki nasączone alkoholem
- G) 2 plastry
- H) 1 gazik

Leku ALPROLIX nie należy mieszać z innymi roztworami do wstrzykiwań lub infuzji.

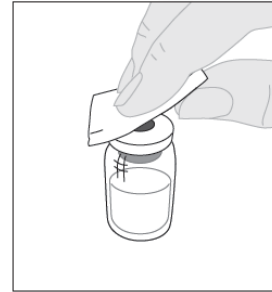
Przed otwarciem opakowania umyć ręce.

Przygotowanie:

1. Sprawdzić nazwę i moc podaną na opakowaniu w celu upewnienia się, że zawiera ono właściwy lek. Sprawdzić termin ważności podany na pudełku zawierającym lek ALPROLIX. Nie używać leku po upływie terminu ważności.
2. Jeśli ALPROLIX był przechowywany w lodówce, pozostawić fiolkę z lekiem ALPROLIX (A) i strzykawkę z rozpuszczalnikiem (B) do uzyskania temperatury pokojowej przed użyciem. Nie używać zewnętrznego ogrzewania w celu ocieplenia zawartości fiolki i strzykawki.
3. Fiolkę umieścić na czystym, płaskim podłożu. Z fiolki z lekiem ALPROLIX zdjąć plastikowe wieczko.

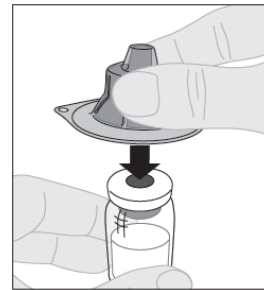


4. Przetrzeć górną część fiolki jednym z gazików nasączonych alkoholem (F), dołączonych do opakowania i pozostawić do wyschnięcia. Nie dotykać górnej części fiolki ani nie dopuścić do jej zetknięcia z czymkolwiek innym po przetarciu.

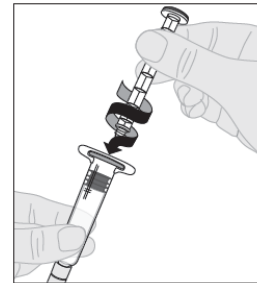


5. Z przejrzystego, plastikowego łącznika fiolki (D) zerwać papierową pokrywkę zabezpieczającą. Nie wyjmować łącznika z osłonki zabezpieczającej. Nie dotykać wnętrza opakowania łącznika fiolki.

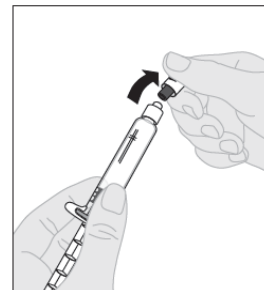
6. Trzymać łącznik fiolki umieszczony w osłonce zabezpieczającej i umieścić go prosto na górnej części fiolki. Silnie nacisnąć, aż łącznik zaskoczy na miejsce na górnej części fiolki, a kolec łącznika przebije korek fiolki.

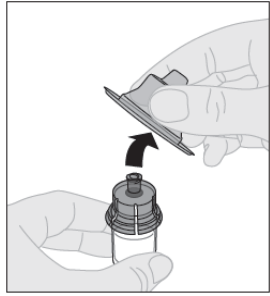
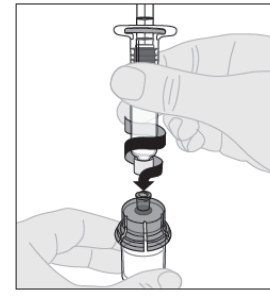
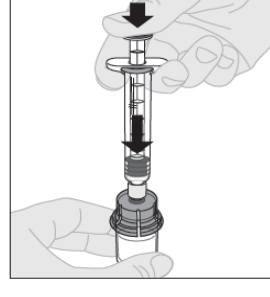
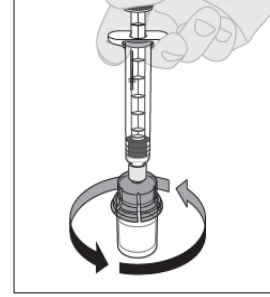


7. Podłączyć trzon tłoka (C) do strzykawki z rozpuszczalnikiem poprzez włożenie końcówki trzonu tłoka do otworu w tłoku strzykawki. Obrócić trzon tłoka mocno zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do jego pewnego osadzenia w tłoku strzykawki.

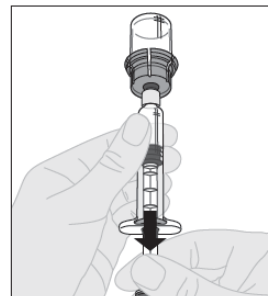


8. Oderwać białą, zabezpieczającą, plastikową osłonkę ze strzykawki z rozpuszczalnikiem poprzez zginanie przy perforacji aż do odłamania. Odłożyć osłonkę na płaską powierzchnię górną częścią do dołu. Nie dotykać wnętrza osłonki ani końcówki strzykawki.

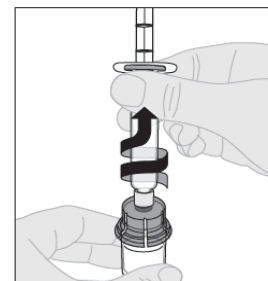


<p>9. Zdjąć, podnosząc, osłonę zabezpieczającą z łącznika i wyrzucić.</p>	
<p>10. Podłączyć strzykawkę z rozpuszczalnikiem do łącznika fiolki poprzez włożenie końcówki strzykawki do otworu łącznika. Mocno nacisnąć i obrócić strzykawkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do pewnego podłączenia.</p>	
<p>11. Powoli naciskać trzon tłoka, aby wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z lekiem ALPROLIX.</p>	
<p>12. Przy strzykawce nadal podłączonej do łącznika i przy wciśniętym trzonie tłoka, delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać.</p>	
<p>13. Przed podaniem leku należy sprawdzić wzrokowo przygotowany roztwór. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny. Nie używać roztworu, jeśli jest mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe.</p>	

14. Po sprawdzeniu, czy trzon tłoka strzykawki jest nadal całkowicie wciśnięty, odwrócić fiolkę. Powoli pociągać za trzon tłoka i wciągnąć cały roztwór przez łącznik fiolki do strzykawki.



15. Odłączyć strzykawkę od łącznika fiolki poprzez delikatne pociągnięcie i obrócenie fiolki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



Uwaga: W przypadku zastosowania więcej niż jednej fiołki leku ALPROLIX na wstrzyknięcie, każdą fiołkę należy przygotować oddzielnie zgodnie z poprzednimi instrukcjami (kroki 1 do 13), a strzykawkę z rozpuszczalnikiem należy usunąć, pozostawiając łącznik fiołki na miejscu. Do pobrania przygotowanej zawartości każdej z fiołek można posłużyć się jedną dużą strzykawką typu luer-lock.

16. Usunąć fiołkę i łącznik.

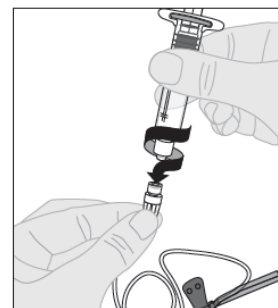
Uwaga: Jeśli roztwór nie będzie użyty natychmiast, należy ostrożnie założyć osłonkę strzykawki z powrotem na końcówkę strzykawki. Nie dotykać końcówki strzykawki ani wnętrza osłonki.

Po przygotowaniu lek ALPROLIX można przechowywać w temperaturze pokojowej do 6 godzin przed podaniem. Po tym czasie przygotowany lek ALPROLIX należy wyrzucić. Chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem.

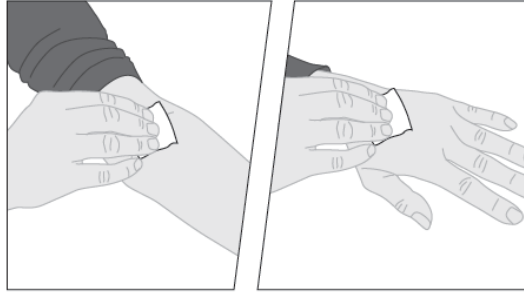
Podawanie leku (wstrzyknięcie dożylnie):

Lek ALPROLIX należy podawać za pomocą zestawu do infuzji (E), dołączonego w opakowaniu.

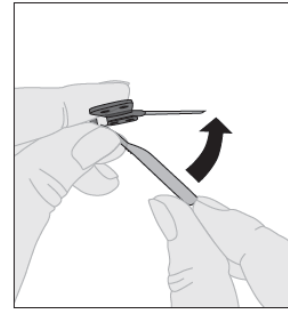
1. Otworzyć opakowanie zestawu do infuzji i zdjąć osłonkę z końca przewodu. Podłączyć strzykawkę z przygotowanym roztworem ALPROLIX do końca przewodu zestawu do infuzji poprzez obrót zgodnie z ruchem wskazówek zegara.



2. W razie potrzeby założyć opaskę uciskową i przygotować miejsce wstrzyknięcia przez dokładne przetarcie gazikiem nasączonym alkoholem dołączonym do opakowania.



3. Usunąć powietrze z przewodu zestawu do infuzji przez powolne naciskanie trzonu tłoka, aż płyn dotrze do igły zestawu do infuzji. Nie wyciskać roztworu przez igłę. Zdjąć przejrzystą, plastikową osłonkę z igły.
4. Wprowadzić igłę zestawu do infuzji do żyły zgodnie z instrukcjami podanymi przez lekarza lub pielęgniarkę i zdjąć opaskę uciskową. W razie życzenia można użyć jednego z plastrów (G), dostarczonych w opakowaniu, do przytrzymania plastikowych skrzydełek igły w miejscu wstrzyknięcia. Przygotowany lek należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Lekarz może zmienić zalecaną prędkość wstrzykiwania, aby było to bardziej komfortowe dla pacjenta.
5. Po zakończeniu wstrzykiwania i wyjęciu igły należy zagiąć ochraniacz igły i nałożyć go na igłę.



6. Zużyta igłę, resztki niewykorzystanego roztworu, strzykawkę i pustą fiolkę należy usunąć do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, ponieważ te materiały mogą zranić osoby trzecie w przypadku niewłaściwego usunięcia. Nie używać ponownie sprzętu.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji eftrenonakog alfa, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W wyniku oceny dostępnych dowodów, podmiot odpowiedzialny potwierdził doniesienia dotyczące nadwrażliwości i w rezultacie zaktualizował treść punktów 4.4 i 4.8 ChPL.

Nadwrażliwość jest dobrze znanym działaniem niepożądanym w kontekście leczenia czynnikami krzepnięcia, gdzie anafilaksja stanowi najcięższą postać reakcji nadwrażliwości.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji eftrenonakog alfa komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną eftrenonakog alfa pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.