

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 50 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 100 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 200 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 400 IU eftrenonacog alfa.

ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IU eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa). Efter beredning innehåller en ml injektionsvätska, lösning cirka 600 IU eftrenonacog alfa.

Styrkan (internationella enheter) fastställs genom att jämföra den europeiska farmakopéns enstegs koagulationstest med en intern standard som är kopplad till WHO-standarderna för faktor IX. Den specifika aktiviteten för ALPROLIX är 55-84 IU/mg protein.

Eftrenonacog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein [rFIXFc]) har 867 aminosyror. Det är en faktorprodukt med hög renhetsgrad framställd med rekombinant DNA-teknik i en human embryonal njurcellslinje (HEK) utan tillsats av något exogent protein från människa eller djur i cellodlingen, reningen eller den slutliga formuleringen.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka.

Vätska: Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX).

ALPROLIX kan användas till alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandlingen av hemofili.

Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor IX-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall. Enskilda patienter kan variera i svaret på faktor IX och uppvisa olika halveringstider och utbyte. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (av faktor IX-aktivitet i plasma) är nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

Vid användning av *in vitro* tromboplastintid (aPTT) baserad på enstegs koagulationstest för bestämning av faktor IX-aktivitet i patienters blodprover, kan resultaten för faktor IX-aktiviteten i plasma påverkas signifikant både av typen av aPTT-reagens och den referensstandard som används i testet. Detta är av särskild vikt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Mätningar med enstegs koagulationstest med användning av ett kaolinbaserat aPTT-reagens ger troligen en underskattning av aktivitetsnivån.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på svårighetsgraden av faktor IX-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter rekombinant faktor IX Fc som administreras anges i internationella enheter (IU), som är relaterade till gällande WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet (IU) rekombinant faktor IX Fc-aktivitet motsvarar den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Beräkningen av lämplig dos av rekombinant faktor IX Fc baseras på det empiriska konstaterandet att 1 internationell enhet (IU) faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med cirka 1 % av normal aktivitet (IU/dl). Lämplig dos bestäms enligt följande formel:

Enheter som krävs = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor IX (%) (IU/dl) x {det reciproka värdet av observerat utbyte (IU/kg per IU/dl)}

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall. Om en upprepad dos krävs för att kontrollera blödningen, ska hänsyn tas till ALPROLIX förlängda halveringstid (se avsnitt 5.2). Tiden till maximal aktivitet förväntas inte vara fördröjd.

Vid följande blödningar och ingrepp bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av den normala eller IU/dl) inom tidsperioden ifråga. Tabell 1 kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Tabell 1: Vägledning för dosering av ALPROLIX vid behandling av blödningsepisoder och kirurgi

Blödningens svårighetsgrad/typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor IX-nivå (%) (IU/dl)	Doseringsintervall (timmar)/behandlingsperiodens längd (dagar)
<u>Blödning</u>		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20-40	Upprepa injektionen var 48:e timme tills blödningsepisoden, som indikerad av smärta, har upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30-60	Upprepa injektionen var 24:e till var 48:e timme tills smärta och akut funktionsinskränkning har upphört.
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
<u>Kirurgiska ingrepp</u>		
Mindre inklusive utdragning av tänder	30-60	Upprepa injektionen efter 24 timmar, efter behov tills läkning har uppnåtts ¹ .
<u>Större kirurgiska ingrepp</u>	80-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme efter behov timme tills adekvat sårläkning har uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor IX-aktiviteten mellan 30 % och 60 % (IU/dl).

¹ Hos vissa patienter och under vissa omständigheter kan doseringsintervallet förlängas upp till 48 timmar (se avsnitt 5.2 för farmakokinetiska data).

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning är den rekommenderade startregimen antingen:

- 50 IU/kg en gång i veckan, justera dosen baserat på det individuella svaret, eller
- 100 IU/kg en gång var 10:e dag, justera intervallet baserat på det individuella svaret. Vissa av patienterna som är välkontrollerade på dosregimen en gång var 10:e dag kan behandlas med ett intervall på 14 dagar eller längre.

Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IU/kg.

Äldre population

Erfarenheten hos patienter ≥ 65 år är begränsad.

Pediatrik population

För barn under 12 års ålder kan högre doser eller kortare doseringsintervall bli nödvändiga och den rekommenderade startdosen är 50-60 IU/kg var 7:e dag. För ungdomar från 12 års ålder är doseringsrekommendationerna desamma som för vuxna. Se avsnitt 5.1 och 5.2.

Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IU/kg.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Vid självadministrering eller administrering av en vårdare krävs lämplig undervisning.

ALPROLIX ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten ska bestämmas på basis av patientens välmående och ska inte överstiga 10 ml/min.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (rekombinant human koagulationsfaktor IX och/eller Fc-domän) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner har rapporterats med ALPROLIX. Patienterna ska rådas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare vid symtom på överkänslighetsreaktioner. Patienterna ska informeras om tidiga tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner, t.ex. nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryckkänsla över bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av anafylaktisk chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Efter upprepad behandling med human koagulationsfaktor IX-produkter ska patienter övervakas för utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som ska mätas i Bethesda-enheter (BU) med användning av lämpligt biologiskt test.

I litteraturen förekommer rapporter som visar en korrelation mellan förekomsten av en faktor IX-inhibitor och allergiska reaktioner. Patienter som drabbas av allergiska reaktioner ska därför utvärderas för

förekomst av en inhibitor. Det bör noteras att patienter med faktor IX-inhibitorer kan löpa ökad risk för anafylaxi vid efterföljande exponering för faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX-produkter ska de första administreringarna av faktor IX, beroende på behandlande läkares bedömning, utföras under medicinsk observation med tillgång till lämplig medicinsk vård för allergiska reaktioner.

Tromboembolism

På grund av den potentiella risken för trombotiska komplikationer med faktor IX-produkter ska klinisk övervakning för tidiga tecken på trombotisk koagulopati och konsumtionskoagulopati initieras med lämpligt biologiskt test vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, postoperativa patienter, nyfödda spädbarn eller patienter med risk för trombotiska fenomen eller disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). Nyttan av behandling med ALPROLIX ska i dessa situationer vägas mot risken för sådana komplikationer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med FIX öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en anordning för central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på stället för katetern beaktas.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pediatrik population

De varningar och försiktighetsåtgärder som anges gäller både vuxna och barn.

Beaktanden relaterade till hjälpämnet

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan ALPROLIX och andra läkemedel har rapporterats. Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med ALPROLIX. En studie av placentapassage på mus har utförts (se avsnitt 5.3). Då förekomsten av hemofili B är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor IX under graviditet och amning. Faktor IX bör administreras till gravida och ammande kvinnor endast om det är klart indicerat.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur med ALPROLIX.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ALPROLIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och stickningar vid infusionsstället, frossa, värmevallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet och takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har i sällsynta fall observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi och de har uppkommit tidsmässigt nära utveckling av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt 4.4). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök med immuntoleransinduktion hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och allergisk reaktion i anamnesen.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Vid utveckling av sådana inhibitorer manifesteras tillståndet som otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall bör en mottagning specialiserad på hemofili kontaktas.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter och risken är högre för preparat med låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har förknippats med fall av hjärtinfarkt, disseminerad intravaskulär koagulation, ventrombos och lungembolism. Användning av faktor IX-produkter med hög renhetsgrad är sällan förknippade med tromboemboliska komplikationer.

Biverkningar i tabellform

Tidigare behandlade patienter (PTP, *previously treated patients*): Frekvenserna i tabellen nedan observerades hos totalt 153 patienter med svår hemofili B i kliniska fas III-studier och en förlängningsstudie. Incidenter övervakades för totalt 561 patientår. Det totala antalet exponeringsdagar var 26 106 med i median 165 (intervall 1 till 528) exponeringsdagar per försöksperson.

Tidigare obehandlade patienter (PUP, *previously untreated patients*): Frekvenserna i tabellen nedan observerades hos totalt 33 patienter med svår hemofili B i en klinisk studie. Incidenter övervakades för totalt 57,51 patientår. Det totala antalet exponeringsdagar var 2 233 med i median 76 (intervall 1 till 137) exponeringsdagar per försöksperson.

Tabell 2 nedan redovisas i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvens efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade för ALPROLIX i kliniska studier

MedDRA:s klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Faktor IX-inhibition	Vanliga ^{1,2}
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga ^{1,2}
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Dysgeusi	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypotoni	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Oral parestesi Illaluktande andedräkt	Vanliga Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Obstruktiv uropati Hematuri Njurkolik	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Smärta vid infusionsstället Erytem vid injektionsstället	Mindre vanliga Mindre vanliga Vanliga

¹ Biverkningar och frekvensberäkningar är endast baserade på uppkomst hos PUP.

² Både faktor IX-inhibition och överkänslighet uppkom hos en PUP. Se beskrivning av utvalda biverkningar.

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Utveckling av faktor IX-inhibitorer och överkänslighet (inklusive anafylaxi) har observerats efter marknadsintroduktion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under det kliniska studieprogrammet utvecklade en patient (tidigare obehandlad) i studie IV en låg titer faktor IX-inhibitor associerad med överkänslighet (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Se avsnitt 5.1 för omfattning och ålderskaraktistika för säkerhetsdatabasen för barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekterna av högre doser av ALPROLIX än de rekommenderade har inte beskrivits.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor IX, ATC-kod: B02BD04

Verkningsmekanism

Faktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein med en molekylmassa på cirka 68 000 dalton. Det är en vitamin-K-beroende koagulationsfaktor. Faktor IX aktiveras av faktor XIa i den inre koagulationsvägen och av komplexet faktor VII/vävnadsfaktor i den yttre vägen. Aktiverad faktor IX, i kombination med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas. Hemofili B är en X-bunden ärftlig störning av blodkoagulationen till följd av minskade nivåer av faktor IX och leder till blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som en följd av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivån av faktor IX, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendenserna.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) är ett långverkande helt rekombinant fusionsprotein som består av human koagulationsfaktor IX kovalent bunden till Fc-domänen i humant immunglobulin G1 och som produceras med rekombinant DNA-teknik.

Fc-regionen i humant immunglobulin G1 binder till den neonatala Fc-receptorn. Denna receptor uttrycks under hela livet som del i en naturlig transportväg som skyddar immunglobuliner från lysosomal nedbrytning genom att återföra dessa proteiner till cirkulationen, vilket leder till deras långa halveringstid i plasma.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten, effekten och farmakokinetiken för ALPROLIX utvärderades i 2 multinationella, öppna, pivotala studier hos tidigare behandlade patienter (PTP): en fas 3-studie på vuxna och ungdomar, kallad studie I, och en pediatrik fas 3-studie kallad studie II (se Pediatrik population). Säkerhet och effekt för ALPROLIX utvärderades också hos tidigare obehandlade patienter (PUP) med svår hemofili B (studie IV), se Pediatrik population.

Studie I jämförde effekten av 2 profylaktiska behandlingsregimer (fast veckointervall med dosering på 50 IU/kg och individanpassat intervall med 100 IU/kg med start var 10:e dag) med behandling vid behov. Studien rekryterade totalt 123 tidigare behandlade manliga patienter (12-71 år) med svår hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Samtliga patienter fick behandling med ALPROLIX och följdes i upp till 77 veckor.

Av 123 försökspersoner som avslutade studie I rekryterades 93 till studie III (förlängningsstudie) med median för total uppföljningstid på 6,5 år.

Anmärkning: Annualiserade blödningsfrekvenser (ABR) är inte jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Profylax med fast veckointervall och individanpassat intervall:

Medianveckodosen för försökspersoner i gruppen med fast veckointervall var 45,17 IU/kg (interkvartilintervall [IQR] 38,1-53,7) i studie I. Motsvarande median för ABR hos försökspersoner som var utvärderbara för effekt var 2,95 (IQR: 1,01-4,35) och kvarstod under studie III (1,85 [IQR: 0,76-4,0]). Försökspersoner hade en median på 0,38 (IQR: 0,00-1,43) för spontana ledblödningar i studie III.

För försökspersoner i gruppen med individanpassat intervall var mediodoseringsintervallet 12,53 dagar (IQR: 10,4-13,4) i studie I. Motsvarande median för ABR var 1,38 (IQR: 0,00-3,43) och kvarstod under studie III (1,85 [IQR: 0,76-4,0]).

Doseringsintervall och faktorkonsumtion kvarstod i studie III (förlängningsstudie) jämfört med studie I för de båda profylaktiska regimerna.

42 % av försökspersonerna som fick individanpassad profylax och 23,0 % av försökspersonerna som fick veckovis profylax upplevde inga blödningsepisoder under behandlingen. I armen som fick individanpassad profylax var andelen försökspersoner med ≥ 1 målled lägre vid baslinjen än i armen som fick veckovis profylax (27,6 % respektive 57,1 %).

Behandling av blödning: Av de 636 blödningshändelser som observerades under studie I kontrollerades 90,4 % med 1 injektion och totalt 97,3 % med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 46,07 (IQR: 32,86-57,03) IU/kg. Den totala mediodosen för att behandla en blödningsepisod var 51,47 IU/kg (IQR: 35,21-61,73) i armen med veckovis profylax, 49,62 IU/kg (IQR: 35,71-94,82) i armen med individanpassad profylax och 46,58 IU (IQR: 33,33-59,41) i armen med behandling vid behov.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylax):

Sammanlagt utfördes och bedömdes 35 större kirurgiska ingrepp hos 22 försökspersoner (21 vuxna och ungdomar och 1 pediatrik patient <12 år) i studie I och studie III. Av de 35 större operationerna krävde 28 operationer (80,0 %) en preoperativ singeldos för att upprätthålla hemostas under operationen. Medianen för genomsnittsdosen per injektion för att upprätthålla hemostas var 94,7 IU/kg (intervall 49-152 IU/kg). Den totala dosen på operationsdagen varierade mellan 49 och 341 IU/kg och den totala dosen under den 14 dagars perioperativa perioden varierade mellan 60 och 1 947 IU/kg.

Det hemostatiska svaret bedömdes som utmärkt eller bra vid 100 % av de större operationerna.

Pediatrik population

Studie II rekryterade totalt 30 tidigare behandlade manliga pediatrika patienter med svår hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Patienterna var yngre än 12 år (15 var <6 år och 15 var 6-<12 år). Samtliga patienter fick behandling med ALPROLIX och följdes i upp till 52 veckor.

Samtliga 30 patienter behandlades med ALPROLIX enligt en profylaktisk doseringsregim som inleddes med 50-60 IU/kg var 7:e dag och som justerades till en maximal dos på 100 IU/kg och ett minimalt doseringsintervall på en gång i veckan och ett maximalt doseringsintervall på två gånger i veckan. Av 30 patienter som avslutade studie II rekryterades 27 till studie III (förlängningsstudie). Mediantiden i studie II + III var 2,88 år och medianantal för exponeringsdagar var 166.

Studie IV rekryterade 33 tidigare obehandlade pediatrika patienter (PUP) med svår hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Medianåldern vid rekrytering var 0,6 år (intervall 0,08 till 2 år); 78,8 % av försökspersonerna var under 1 år. Totalt medianantal för veckor på ALPROLIX var 83,01 (intervall 6,7 till 226,7 veckor) och totalt medianantal för exponeringsdagar var 76 dagar (intervall 1 till 137 dagar).

Individanpassad profylaxregim:

I studie II var medianen för genomsnittlig veckodos av ALPROLIX 59,40 IU/kg (interkvartilintervall, 52,95-64,78 IU/kg) för försökspersoner i åldern <6 år och 57,78 IU/kg (interkvartilintervall, 51,67-65,01 IU/kg) för försökspersoner i åldern 6-<12 år. Mediodoseringsintervallet var 6,99 dagar (interkvartilintervall, 6,94-7,03) utan någon skillnad i mediodoseringsintervallet mellan ålderskohorterna. Med undantag av en patient vars sista förskrivna dos var 100 IU/kg var 5:e dag, var de övriga

29 patienternas sista förskrivna doser upp till 70 IU/kg var 7:e dag. 33 % av de pediatrika patienterna upplevde ingen blödningsepisod. Doseringsintervall och faktorkonsumtion kvarstod i studie III jämfört med studie II.

Medianen för annualiserade blödningsfrekvenser hos försökspersoner <12 år som var utvärderbara för effekt var 1,97 (interkvartilintervall 0,00-3,13) i studie II och kvarstod under studie III (förlängningsstudie).

Hos PUP (studie IV) var medianen för genomsnittlig veckodos av ALPROLIX 57,96 IU/kg (interkvartilintervall 52,45 till 65,06 IU/kg) och medianen för genomsnittligt doseringsintervall var 7 dagar (interkvartilintervall 6,95 till 7,12 dagar). Doseringsintervall och faktorkonsumtion kvarstod i studie IV jämfört med studie II och III. Hos PUP som fick profylaktisk behandling upplevde 8 (28,6 %) av försökspersonerna inte några blödningsepisoder. Total median ABR hos försökspersoner i den profylaktiska behandlingsregimen var 1,24 (interkvartilintervall 0,0 till 2,49).

Behandling av blödningsepisoder: Av de 60 blödningshändelser som observerades under studie II kontrollerades 75 % med 1 injektion och totalt 91,7 % med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 63,51 (interkvartilintervall, 48,92-99,44) IU/kg. Medianen för total dos för att behandla en blödningsepisod var 68,22 IU/kg (interkvartilintervall, 50,89-126,19).

Av de 58 blödningshändelser som observerades hos PUP som fick profylaktisk behandling i studie IV kontrollerades 87,9 % med 1 injektion och totalt 96,6 % av blödningsepisoderna kontrollerades med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 71,92 IU/kg (interkvartilintervall 52,45 till 100,81 IU/kg). Medianen för total dos för att behandla en blödningsepisod var 78,74 IU/kg (interkvartilintervall 53,57 till 104,90 IU/kg).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alla farmakokinetiska studier med ALPROLIX utfördes på tidigare behandlade patienter med svår hemofili B. Data presenterade i detta avsnitt erhöles med enstegs koagulationstest med ett kiseldioxidbaserat aPTT-reagens kalibrerat mot standarder för faktor IX i plasma.

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos 22 försökspersoner (≥ 19 år) som fick ALPROLIX (rFIXFc). Efter en washout-period på minst 120 timmar (5 dagar) fick försökspersonerna en engångsdos på 50 IU/kg ALPROLIX. Farmakokinetiska prover togs före dosering och därefter vid 11 tidpunkter upp till 240 timmar (10 dagar) efter dosering. Farmakokinetiska parametrar i den icke-kompartmentella analysen efter en dos på 50 IU/kg ALPROLIX visas i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar för ALPROLIX (dosen 50 IU/kg)

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

¹ Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

² Dessa farmakokinetiska parametrar erhöles från den kompartmentella analysen

Förkortningar: KI = konfidensintervall; C_{max} = maximal aktivitet; AUC = ytan under kurvan för FIX-aktivitet över tid; t_{1/2} = terminal halveringstid; t_{1/2α} = halveringstid i distributionsfasen, t_{1/2β} = halveringstid i elimineringsfasen, CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state; MRT = mean residence time.

Halveringstiden för ALPROLIX i elimineringsfasen (82 timmar) påverkas av Fc-regionen, som i djurmodeller visades medieras av den neonatala Fc-receptorns återföringsvägar.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades på basis av FIX-aktivitetsdata från 161 försökspersoner i alla åldrar (2-76 år) som vägde mellan 12,5 kg och 186,7 kg i tre kliniska studier (12 försökspersoner i en fas 1/2a-studie, 123 försökspersoner i studie I och 26 försökspersoner i studie II). Beräknat CL (clearance) för ALPROLIX för en typisk 70 kg vuxen är 2,30 dl/tim och distributionsvolymen för ALPROLIX vid steady state är 194,8 dl. Observerad genomsnittlig (SD) aktivitetstidsprofil efter en engångsdos av ALPROLIX hos patienter med svår hemofili B visas nedan (se tabell 4).

Tabell 4: Observerad genomsnittlig (SD) FIX-aktivitet [IU/dl] efter en engångsdos ALPROLIX¹ för patienter ≥12 år

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

¹ Se avsnitt 4.2; NA: Ej tillgängligt

Pediatriisk population

Farmakokinetiska parametrar för ALPROLIX fastställdes för ungdomar i studie I (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid flera tidpunkter upp till 336 timmar [14 dagar] efter dosering) och för barn i studie II (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid 7 tidpunkter upp till 168 timmar [7 dagar] efter dosering). I tabell 5 visas farmakokinetiska parametrar beräknade från pediatriiska data för 35 försökspersoner under 18 års ålder.

Tabell 5: Jämförelse av PK-parametrar för ALPROLIX (rFIXFc) per ålderskategori

PK-parametrar ¹	Studie II		Studie I
	<6 år (2, 4)	6-<12 år (6, 10)	12-<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/dos (IU*tim/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} (tim)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (tim)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/tim/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 PK-parametrar från icke-kompartimentell analys visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; IR = inkrementellt utbyte; AUC = ytan under kurvan för FIX-aktivitet över tiden; t_{1/2} = terminal halveringstid; MRT = mean residence time; CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende trombogenicitet hos kanin (Wesslers stasismodell) och allmäntoxicitet (vilka inkluderade bedömning av lokal toxicitet, manliga reproduktionsorgan och elektrokardiografiska parametrar) hos råttor och apa visade inte några särskilda risker för människa. Studier för att undersöka gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter eller effekter på embryofetal utveckling har inte utförts. En studie av placentapassage visade att ALPROLIX passerar placenta i små mängder hos mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

L-histidin

Mannitol

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Endast medföljande infusionsset ska användas eftersom behandlingssvikt kan uppstå som en följd av adsorption av koagulationsfaktor IX till ytorna på insidan av viss injektionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska

4 år

Under hållbarhetstiden kan produkten förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Det datum då produkten tas ut ur kylskåp ska antecknas på kartongen. Efter förvaring i rumstemperatur får produkten inte sättas in i kylskåp på nytt. Produkten ska inte användas efter det utgångsdatum som är tryckt på injektionsflaskan eller 6 månader efter att kartongen tagits ut ur kylskåp, beroende på vad som inträffar först.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 30 °C). Om produkten inte används inom 6 timmar måste den kasseras. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden. Skyddas mot direkt solljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning eller administrering

En förpackning innehåller:

- pulver i en injektionsflaska av typ I-glas med en propp av klorbutylgummi
- 5 ml vätska i en förfylld spruta av typ I-glas med en kolvpropp av brombutylgummi
- en kolvstång
- en steril adapter för injektionsflaskor för beredning
- ett sterilt infusionsset
- spritkompress(er)
- plåster
- gasvävskompress(er).

Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret till injektionsvätska i varje injektionsflaska måste beredas med den medföljande vätskan (natriumkloridlösning) från den förfyllda sprutan via den sterila adaptern för injektionsflaskor för beredning.

Injektionsflaskan ska snurras varsamt tills allt pulver har lösts upp.

Se bipacksedeln för mer information om beredning och administrering.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Färdigberett läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningar som är grumliga eller innehåller fällning ska inte användas.

Denna produkt är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 maj 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

eftrenonacogum alfa

rekombinant koagulationsfaktor IX Fc-fusionsprotein

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Pulver: 250 IU eftrenonacogum alfa (ca 50 IU/ml efter beredning),

Pulver: 500 IU eftrenonacogum alfa (ca 100 IU/ml efter beredning)

Pulver: 1000 IU eftrenonacogum alfa (ca 200 IU/ml efter beredning)

Pulver: 2000 IU eftrenonacogum alfa (ca 400 IU/ml efter beredning)

Pulver: 3000 IU eftrenonacogum alfa (ca 600 IU/ml efter beredning)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver:

Sackaros, L-histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyra.

Vätska:

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 5 ml vätska i förfylld spruta, 1 kolvstång, 1 adapter för injektionsflaskor, 1 infusionsset, 2 spritkompresser, 2 plåster, 1 gasvävskompress

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning, efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

En instruktionsvideo om hur ALPROLIX bereds och administreras kan hämtas genom att skanna QR-koden med en smarttelefon eller via webbplatsen.

En QR-kod ska inkluderas + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 6 timmar efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Kan förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Får ej ställas in i kylskåp på nytt efter förvaring i rumstemperatur.

Datum för uttag från kylskåp:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ALPROLIX 250 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 500 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 1000 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 2000 IU pulver till injektionsvätska, lösning

ALPROLIX 3000 IU pulver till injektionsvätska, lösning

eftrenonacogum alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till ALPROLIX
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa) rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ALPROLIX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ALPROLIX
3. Hur du använder ALPROLIX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ALPROLIX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Anvisningar om beredning och administrering

1. Vad ALPROLIX är och vad det används för

ALPROLIX innehåller den aktiva substansen eftrenonacog alfa, ett rekombinant koagulationsfaktor IX Fc-fusionsprotein. Faktor IX är ett protein som produceras naturligt i kroppen och som är nödvändigt för att blodet ska kunna levras och stoppa blödning.

ALPROLIX är ett läkemedel som används för att behandla och förebygga blödning hos patienter i alla åldersgrupper med hemofili B (ärfdig blödersjuka som beror på brist på faktor IX).

ALPROLIX framställs med rekombinant teknik utan tillsats av några komponenter från människa eller djur i tillverkningsprocessen.

Hur ALPROLIX fungerar

Patienter med hemofili B saknar faktor IX eller också fungerar inte faktorn på rätt sätt. ALPROLIX används för att ersätta den faktor IX som saknas eller inte fungerar. ALPROLIX ökar nivån av faktor IX i

blodet och korrigerar temporärt blödningstendensen. Fc-fusionsproteinet i ALPROLIX förlänger läkemedlets verkningstid.

2. Vad du behöver veta innan du använder ALPROLIX

Använd inte ALPROLIX

- om du är allergisk mot eftrenonacog alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder ALPROLIX.

- Det finns en liten risk att du drabbas av en anafylaktisk reaktion (en svår, plötslig allergisk reaktion) mot ALPROLIX. Tecken på allergiska reaktioner inkluderar klåda över hela kroppen, nässelfeber, tryckkänsla över bröstet, andningssvårigheter och lågt blodtryck. Om något av dessa symtom uppträder, avbryt omedelbart injektionen och kontakta läkare.
- Tala med läkare om du tror att din blödning inte kontrolleras med den dos du får, eftersom det kan finnas flera orsaker till det. Exempelvis är bildning av antikroppar (även kallade inhibitorer) mot faktor IX en känd komplikation som kan förekomma under behandling av hemofili B. Antikropparna hindrar behandlingen från att ha avsedd effekt. Läkaren kontrollerar i så fall detta. Öka inte totaldosen av ALPROLIX för att kontrollera blödningen utan att rådfråga läkare.

Patienter med faktor IX-inhibitor kan löpa ökad risk att drabbas av anafylaktisk reaktion under framtida behandling med faktor IX. Därför ska du testas för förekomst av en inhibitor om du får allergiska reaktioner som de som beskrivs ovan.

Faktor IX-produkter kan öka risken för oönskade blodproppar i kroppen, särskilt om du har riskfaktorer för blodproppsutveckling. Symtom på en eventuell oönskad blodpropp kan vara: smärta och/eller ömhet längs en ven, oväntad svullnad av en arm eller ett ben eller plötslig andfåddhet eller plötsliga svårigheter att andas.

Kateterrelaterade komplikationer

Om du behöver en anordning för central venkateter (CVK), ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, förekomst av bakterier i blodet och blodproppar på stället för katetern beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktens namn och satsnummer antecknas varje gång ALPROLIX ges.

Andra läkemedel och ALPROLIX

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

ALPROLIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

ALPROLIX innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder ALPROLIX

Behandling med ALPROLIX påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili. Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar (se avsnitt 7). Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

ALPROLIX ges som en injektion i en ven. Du eller någon annan kan ge ALPROLIX efter att ha fått lämplig undervisning. Läkaren bestämmer dosen av ALPROLIX (i internationella enheter eller ”IU”) som du ska få. Dosen beror på ditt individuella behov av substitutionsbehandling med faktor IX och på om läkemedlet används för att förebygga eller behandla blödning. Tala med läkare om du tror att din blödning inte kontrolleras med den dos du får.

Hur ofta du behöver en injektion beror på hur bra ALPROLIX fungerar för dig. Läkaren kommer att ta lämpliga laboratorieprover för att säkerställa att du har tillräcklig mängd faktor IX i blodet.

Behandling av blödning

Dosen av ALPROLIX beräknas med utgångspunkt från din kroppsvikt och den nivå av faktor IX som ska uppnås. Målnivån för faktor IX beror på hur svår blödningen är och var den uppstår.

Förebyggande av blödning

Om du använder ALPROLIX för att förebygga blödning kommer läkaren att beräkna din dos.

Vanlig dos av ALPROLIX är 50 IU per kg kroppsvikt, given en gång i veckan eller 100 IU per kg kroppsvikt given var 10:e dag. Läkaren kan justera dosintervallet. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Användning för barn och ungdomar

ALPROLIX kan användas för barn och ungdomar i alla åldrar. Hos barn under 12 års ålder kan högre doser eller tätare injektioner behövas och den vanliga dosen är 50-60 IU per kg kroppsvikt given var 7:e dag.

Om du har använt för stor mängd av ALPROLIX

Tala snarast möjligt med din läkare. Du ska alltid använda ALPROLIX enligt läkarens anvisning. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du har glömt att använda ALPROLIX

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta dosen så snart du kommer ihåg det och återgå sedan till ditt normala doseringsschema. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på vad du ska göra.

Om du slutar att använda ALPROLIX

Sluta inte att använda ALPROLIX utan att rådfråga läkare. Om du slutar att använda ALPROLIX kan det hända att du inte längre är skyddad mot blödning eller att en pågående blödning inte upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om svåra, plötsliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion) uppträder måste injektionen avbrytas omedelbart. Du måste omedelbart kontakta läkare om du upplever något av följande symtom på allergiska reaktioner: svullnad av ansiktet, hudutslag, klåda över hela kroppen, nässelfeber, tryckkänsla över bröstet, andningssvårigheter, sveda och stickningar vid injektionsstället, frossa, värmevallning, huvudvärk, allmän sjukdomskänsla, illamående, rastlöshet, snabb puls och lågt blodtryck.

Hos barn som inte tidigare behandlats med faktor IX-läkemedel är det vanligt (hos upp till 1 av 10 användare) att inhibitorer bildas (se avsnitt 2). Om detta inträffar kan läkemedlet sluta att fungera på rätt sätt och ditt barn kan uppleva ihållande blödning. Kontakta omedelbart läkare om detta inträffar.

Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): huvudvärk, domningar eller stickningar i munnen, smärta i sidan med blod i urinen (obstruktiv uropati) och rodnad vid injektionsstället. Barn som inte tidigare har behandlats med faktor IX-läkemedel: faktor IX-inhibitorer, överkänslighet.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): yrsel, smakförändring, dålig andedräkt, trötthetskänsla, smärta vid injektionsstället, snabba hjärtslag, blod i urinen (hematuri), smärta i sidan (njurkolik), lågt blodtryck och minskad aptit.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ALPROLIX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Alternativt kan ALPROLIX förvaras vid rumstemperatur (högst 30°C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Anteckna datumet då ALPROLIX tas ut ur kylskåp till rumstemperatur på kartongen. Efter förvaring i rumstemperatur får läkemedlet inte ställas in i kylskåpet på nytt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Använd inte detta läkemedel om det har förvarats i rumstemperatur under längre tid än 6 månader.

Färdigberedd ALPROLIX bör användas direkt. Om du inte kan använda den färdigberedda lösningen med ALPROLIX omedelbart, ska den användas inom 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur. Ställ inte in lösningen i kylskåp efter beredning. Skydda lösningen från direkt solljus.

Den färdigberedda lösningen kommer att vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte detta läkemedel om du märker att den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Denna produkt är endast avsedd för engångsbruk.

Kassera all överbliven lösning på lämpligt sätt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver:

- Den aktiva substansen är eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX Fc-fusionsprotein). En injektionsflaska med ALPROLIX innehåller nominellt 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IU eftrenonacog alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, L-histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid och saltsyra. Om du står på saltfattig kost, se avsnitt 2.

Vätska:

5 ml natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ALPROLIX tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är ett vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätskan som tillhandahålls för beredning av injektionsvätskan, lösningen, är en klar, färglös vätska. Efter beredning är vätskan som ska injiceras klar till svagt pärlemorskimrande och färglös.

En förpackning med ALPROLIX innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 5 ml vätska i förfylld spruta, 1 kolvstång, 1 adapter för injektionsflaskor, 1 infusionsset, 2 spritkompresser, 2 plåster och 1 gasvävskompress.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sverige
Telefon: +46 8 697 20 00

Denna bipacksedel ändrades senast

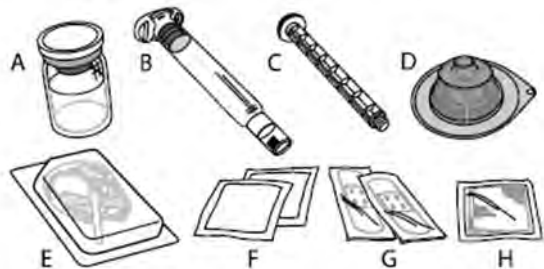
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Vänd på bipacksedeln för avsnitt 7. Anvisningar om beredning och administrering

7. Anvisningar om beredning och administrering

Tillvägagångssättet nedan beskriver beredning och administrering av ALPROLIX.

ALPROLIX administreras som en intravenös (i.v.) injektion efter att pulvret till injektionsvätska har lösts upp i den vätska som medföljer i den förfyllda sprutan. Förpackningen med ALPROLIX innehåller:



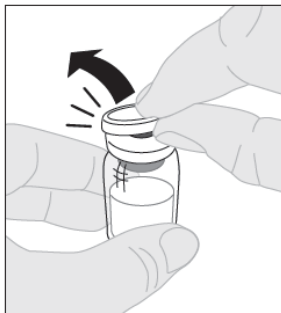
- A) 1 injektionsflaska med pulver
- B) 5 ml vätska i förfylld spruta
- C) 1 kolvstång
- D) 1 adapter för injektionsflaskor
- E) 1 infusionsset
- F) 2 spritkompresser
- G) 2 plåster
- H) 1 gasvävskompress

ALPROLIX ska inte blandas med andra vätskor för injektion eller infusion.

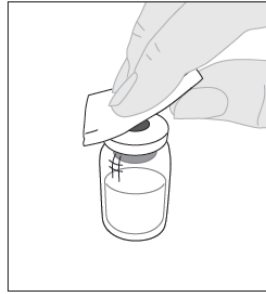
Tvätta händerna innan du öppnar förpackningen.

Beredning:

1. Kontrollera namnet och styrkan på förpackningen för att försäkra dig om att den innehåller rätt läkemedel. Kontrollera utgångsdatumet på kartongen med ALPROLIX. Använd inte om utgångsdatumet har passerats.
2. Om ALPROLIX har förvarats i kylskåp, låt injektionsflaskan med ALPROLIX (A) och sprutan med vätska (B) uppnå rumstemperatur före användning. Tillför inte extern värme.
3. Ställ injektionsflaskan på en ren, plan yta. Ta av snäpplocket av plast från injektionsflaskan med ALPROLIX.

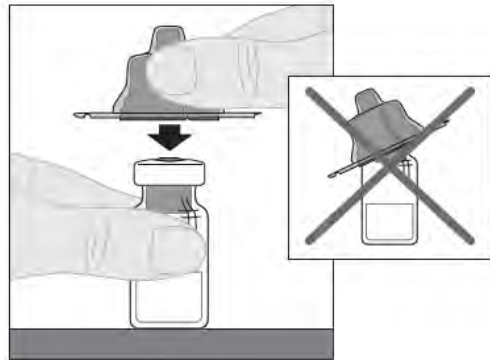


4. Torka av injektionsflaskans ovandel med en av spritkompresserna (F) som ingår i förpackningen och låt lufttorka. Vidrör inte injektionsflaskans ovandel och låt ingenting annat nudda den efter att den har torkats av.

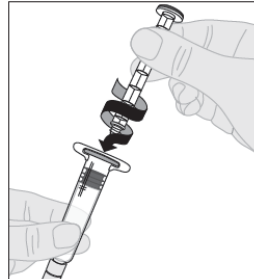


5. Riv av skyddspappret från den genomskinliga plastadaptern för injektionsflaskor (D). Ta inte ut adaptern från skyddslocket. Vidrör inte insidan av förpackningen med adaptern för injektionsflaskor.

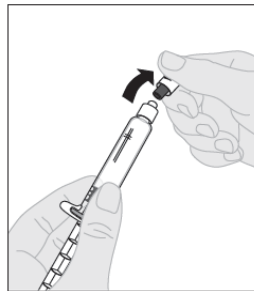
6. Placera injektionsflaskan på en plan yta. Håll adaptern för injektionsflaskor i skyddslocket och placera den rakt över injektionsflaskans ovandel. Tryck ned adaptern med en bestämd rörelse tills den snäpper fast på injektionsflaskans ovandel så att adapterns spets penetrerar injektionsflaskans propp.

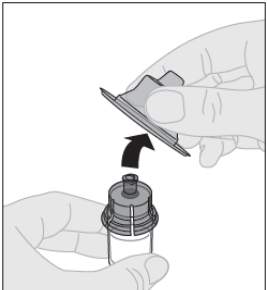
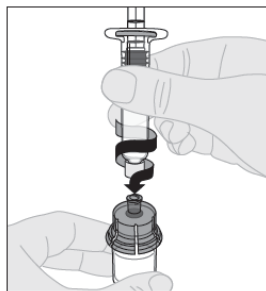
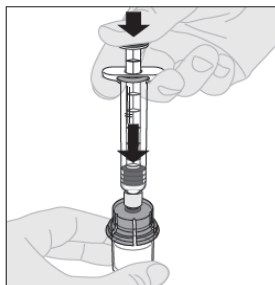
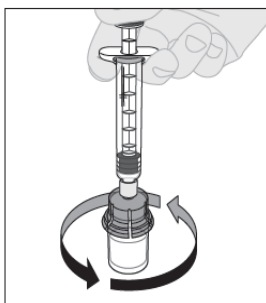


7. Sätt fast kolvstången (C) på sprutan med vätska genom att föra in kolvstångens spets i öppningen på sprutkolven. Vrid kolvstången medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt i sprutkolven.

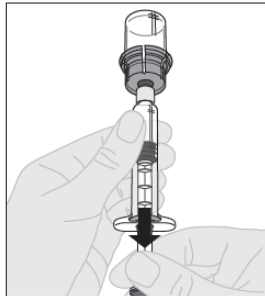


8. Bryt av det vita, manipulationssäkra plastlocket från sprutan med vätska genom att böja vid perforeringslocket tills det bryts av. Lägg locket åt sidan med ovansidan nedåt på en plan yta. Vidrör inte insidan av locket eller sprutspetsen.

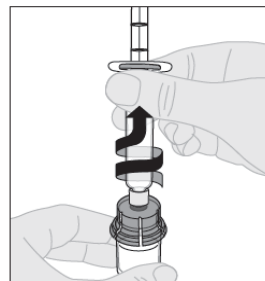


<p>9. Lyft bort skyddslocket från adaptern och kasta det.</p>	
<p>10. Anslut sprutan med vätska till adaptern för injektionsflaskor genom att föra in sprutans spets i öppningen på adaptern. Skjut in och vrid sprutan medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt.</p>	
<p>11. Tryck långsamt in kolvstången så att all vätska injiceras i injektionsflaskan med ALPROLIX.</p>	
<p>12. Låt sprutan sitta kvar i adaptern med kolvstången intryckt och snurra injektionsflaskan varsamt tills pulvret har lösts upp. Skaka inte.</p>	
<p>13. Den färdiga lösningen måste inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.</p>	

14. Kontrollera att sprutkolven fortfarande är helt intryckt och vänd injektionsflaskan upp och ned. Dra långsamt ut kolvstången för att dra ut all lösning genom adaptern för injektionsflaskor in i sprutan.



15. Lossa sprutan från adaptern för injektionsflaskor genom att varsamt dra och vrida injektionsflaskan moturs.



Obs! Om du använder mer än en injektionsflaska med ALPROLIX per injektion ska varje injektionsflaska beredas separat enligt föregående anvisningar (steg 1 till 13) och sprutan med vätska tas bort medan adaptern för injektionsflaskor lämnas kvar på plats. En enda stor luerlock-spruta kan användas till att dra upp det beredda innehållet i de enskilda injektionsflaskorna.

16. Kasta injektionsflaskan och adaptern.

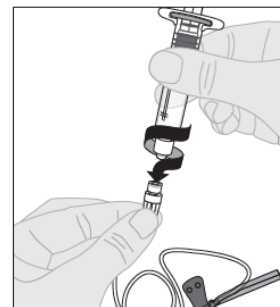
Obs! Om lösningen inte ska användas omedelbart, ska sprutlocket varsamt sättas tillbaka på sprutspetsen. Vidrör inte sprutspetsen eller lockets insida.

Efter beredning kan ALPROLIX förvaras i rumstemperatur i upp till 6 timmar före administrering. Efter denna tid ska färdigberedd ALPROLIX kasseras. Skydda mot direkt solljus.

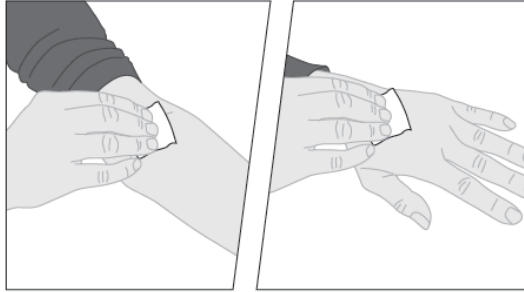
Administrering (intravenös injektion)

ALPROLIX ska administreras med infusionssetet (E) som ingår i förpackningen.

1. Öppna förpackningen med infusionssetet och ta av locket i änden av slangen. Anslut sprutan med färdigberedd ALPROLIX-lösning till änden på infusionssetets slang genom att vrida medurs.



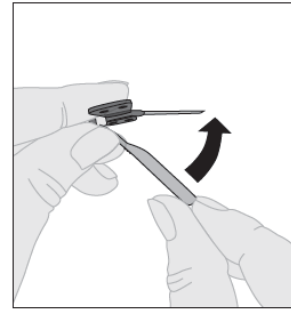
2. Sätt vid behov på en stasslang och förbered injektionsstället genom att tvätta huden noga med den andra spritkompressen som ingår i förpackningen.



3. Avlägsna eventuell luft i infusionssetets slang genom att långsamt trycka in kolvstången tills vätskan har nått infusionssetets nål. Tryck inte ut lösningen genom nålen. Ta av det genomskinliga skyddslocket av plast från nålen.

4. Stick in infusionssetets nål i en ven enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar och ta bort stasslangen. Om du vill kan du använda ett av plåstren (G) som ingår i förpackningen för att fästa nålens plastvingar vid injektionsstället. Det färdigberedda läkemedlet ska injiceras intravenöst under flera minuter. Läkaren kan ändra den rekommenderade injektionshastigheten för att den ska bli behagligare för dig.

5. När injektionen är avslutad och nålen dragits ut ska du fälla nålskyddet över nålen och snäppa fast det.



6. Kasta den använda nålen, eventuell överbliven lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa föremål kan skada andra om de inte kastas på rätt sätt. Återanvänd inte någon utrustning.