

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ALPROLIX sisältää noin 250 IU (50 IU/ml) ihmisen hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ALPROLIX sisältää noin 500 IU (100 IU/ml) ihmisen hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ALPROLIX sisältää noin 1000 IU (200 IU/ml) ihmisen hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ALPROLIX sisältää noin 2000 IU (400 IU/ml) ihmisen hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa.

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 3000 IU hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa (eftrenonacogum alfa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ALPROLIX sisältää noin 3000 IU (600 IU/ml) ihmisen hyytymistekijä IX:ää (rDNA), eftrenonakogi alfaa.

Teho (IU) on määritetty käyttämällä Euroopan farmakopean yksivaiheista hyytymistestiä. ALPROLIX-valmisteen spesifinen aktiivisuus on 55-84 IU/mg proteiinia.

Eftrenonakogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX Fc-fuusioproteiini (rFIXFc)) sisältää 867 aminohappoa. Se on korkean puhtausasteen valmiste, jota valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla ihmisalkion munuaisten (HEK) solulinjassa siten, että solunviljelyssä, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan eksogeenista, ihmisestä tai eläimestä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
0,3 mmol (6,4 mg) natriumia / injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Kuiva-aine: kylmäkuivattu, valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe tai kakku.
Liuotin: kirkas tai väritön liuos.

pH: 6,5-7,5
Osmolaarisuus: 255-345 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia B:tä (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puute) sairastavien potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy.

ALPROLIX-valmistetta voidaan käyttää kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon valvonta

Hyytymistekijä IX:n pitoisuudet suositellaan määrittämään hoidon aikana tarkoituksenmukaisin väliajoin, jotta annettava annos ja toistettujen injektioiden antotiheys voidaan määrittää. Potilaiden tekijä IX -vasteet saattavat vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja saanto ovat erilaisia eri potilailla. Potilaan painoon perustuvaa annosta on ehkä muutettava ali- tai ylipainoisilla potilailla. Korvaushoidon tarkka seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman FIX-aktiivisuus) avulla on välttämätöntä erityisesti suurten leikkausten yhteydessä.

Käytettäessä *in vitro* tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä tekijän IX aktiivisuuden määrittämiseksi potilaiden verikokeista, plasman tekijä IX:n aktiivisuuden tuloksiin saattavat vaikuttaa huomattavasti sekä aPTT-reagenssin tyyppi että määrityksessä käytettävä viitestandardi. Tällä on merkitystä etenkin vaihdettaessa laboratoriota ja/tai määrityksessä käytettävää reagenssia.

Yksivaiheisella hyytymismäärityksellä tehdyt mittaukset, joissa käytetään kaoliinipohjaista aPTT-reagenssia, johtavat todennäköisesti aktiivisuustason aliarviointiin.

Annostus

Korvaushoidon annos ja kesto riippuvat hyytymistekijä IX:n puutoksen vaikeusasteesta, verenvuodon laajuudesta ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettavien tekijä IX -yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (International Units, IU), mikä perustuu FIX-valmisteita koskevaan voimassaolevaan WHO-standardiin. FIX-aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai IU-yksikköinä (plasman FIX-pitoisuuden kansainvälisen standardin mukaan).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) rekombinantitekiä IX Fc -aktiivisuutta vastaa FIX-määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Tarvittavan rekombinantitekiä IX Fc -annoksen laskeminen perustuu empiiriseen havaintoon, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) FIX-valmistetta painokiloa kohden suurentaa plasman FIX-aktiivisuutta 1 %:lla normaalista aktiivisuudesta (IU/dl). Tarvittava annos lasketaan seuraavalla laskukaavalla:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) × haluttu tekijä IX:n pitoisuuden lisäys (%) (IU/dl) × {käänteisarvo havaitusta saannosta (IU/kg per IU/dl)}

Annettavalla annoksella ja antotiheydellä on aina pyrittävä yksilölliseen kliiniseen tehokkuuteen. Jos vuodon hallitsemiseen tarvitaan toistoannosta, ALPROLIX-valmisteen pidentynyt puoliintumisaika on otettava huomioon (ks. kohta 5.2). Huippuaktiivisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan ei odoteta viivästyvän.

Jos potilaalla on jokin seuraavista verenvuototapahtumista, FIX-aktiivisuus ei saa laskea taulukossa mainitun pitoisuuden alapuolelle (% normaalista tai IU/dl) vastaavan hoitajakson aikana. Taulukkoa 1 voidaan käyttää annostusohjeena verenvuotojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä:

Taulukko 1: ALPROLIX-annostusohje verenvuototapausten hoitoa ja leikkauksia varten

| Verenvuodon määrä / kirurgisen toimenpiteen tyyppi | Tarvittava FIX- pitoisuus (%) (IU/dl) | Antotiheys (tuntia) / hoidon kesto (vrk) |
|---|--|---|
| <u>Verenvuoto</u> | | |
| Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun limakalvovuoto | 20-40 | Injektio toistetaan 48 tunnin välein, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut. |
| Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma | 30-60 | Injektio toistetaan 24-48 tunnin välein, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajaus korjautuu. |
| Hengenvaaralliset verenvuodot | 60-100 | Injektio toistetaan 8-24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi. |
| <u>Leikkaus</u> | | |
| Pieni leikkaus kuten hampaanpoisto | 30-60 | Injektio toistetaan 24 tunnin kuluttua tarvittaessa, kunnes paraneminen on tapahtunut ¹ . |
| <u>Suuri leikkaus</u> | 80-100 (pre- ja postoperatiivisesti) | Injektio toistetaan 8-24 tunnin välein tarpeen mukaan, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä IX-aktiivisuus pysyy 30-60 %:n (IU/dl) tasolla. |

¹ Joillakin potilailla ja joissakin tilanteissa annosväliä voidaan pidentää korkeintaan 48 tuntiin (ks. farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2).

Estohoito eli profylaksi

Pitkäkestoisessa vuotojen estohoidossa suositeltavat aloitusohjelmat ovat joko:

- 50 IU/kg kerran viikossa, säädä annosta yksilöllisen vasteen perusteella, tai
- 100 IU/kg joka 10. päivä, säädä antoväliä yksilöllisen vasteen perusteella. Joillekin potilaille, joilla vuodot ovat hyvin hallinnassa heidän saadessaan hoitoa joka 10. päivä, voidaan mahdollisesti antaa hoitoa joka 14. päivä tai pitemmin väliajoin.

Suurin suositeltu estohoitoannos on 100 IU/kg.

Äikkäät potilaat

Valmisteen käytöstä \geq 65-vuotiaille on vain vähän kokemusta.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaille lapsille tiheimmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen ja suositeltu aloitusannos on 50-60 IU/kg joka 7. päivä. 12 vuotta täyttäneille nuorille annossuositukset ovat samat kuin aikuisille. Ks. kohdat 5.1 ja 5.2.

Suurin suositeltu estohoitoannos on 100 IU/kg.

Antotapa

Laskimoon.

Jos potilas itse tai häntä hoitava omainen antaa valmisteeseen, heille on annettava asianmukainen opastus.

ALPROLIX injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus on määritettävä potilaan sietämän kiputason mukaan ja se saa olla enintään 10 ml/min.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteeseen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Allergistyypisiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu ALPROLIX-valmistetta käytettäessä. Potilaita on neuvottava lopettamaan lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmaantuu.

Potilaille on kerrottava varhaisista yliherkkyysreaktioiden oireista, joita ovat esim. paukamet, yleistynyt nokkosihottuma, puristuksen tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia.

Anafylaktisen sokin saanutta potilasta on hoidettava yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

Vasta-aineet eli inhibiittorit

Toistuvien ihmisen hyytymistekijä IX-valmisteilla tehtyjen hoitojen jälkeen on seurattava, kehittykö potilaille neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita), ja mahdollisten vasta-aineiden pitoisuus Bethesda-yksikköinä (BU) on määritettävä soveltuvan biologisen testin avulla.

Kirjallisuudessa on raportteja, joissa osoitetaan korrelaatio tekijä IX:n vasta-aineiden ja allergisten reaktioiden esiintymisen välillä. Siksi potilailta, jotka saavat allergisia reaktioita, pitäisi tutkia inhibiittorin esiintyminen. On huomattava, että potilailta, joilla esiintyy tekijä IX:n inhibiittoreita, voi olla myöhemmin lisääntynyt tekijä IX:n aiheuttaman anafylaksian vaara.

Tekijä IX-valmisteiden aiheuttamien allergisten reaktioiden vaaran vuoksi tekijä IX:n aloitusannokset pitäisi antaa hoitavan lääkärin arvioista riippuen lääketieteellisen valvonnan alaisena paikassa, missä allergisia reaktioita voidaan hoitaa lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Tromboembolia

Tekijä IX-valmisteiden käyttöön liittyvien tromboembolisten komplikaatioiden mahdollisen riskin takia olisi aloitettava tromboottisen ja konsumptiokoagulopatian ensioireiden kliininen valvonta ja asianmukainen biologinen testaus, kun tätä tuotetta annetaan potilaille, joilla on jokin maksasairaus, leikkauksen jälkeen, vastasyntyneille/imeväisille tai potilaille, joilla on tromboosin tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) riski. Näissä tapauksissa on punnittava ALPROLIX-hoidon mahdolliset edut ja edellä esitettyjen komplikaatioiden riskit.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Potilailla, joilla on ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, korvaushoito tekijä IX -valmisteilla voi suurentaa kardiovaskulaarista riskiä.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

Apuaineeseen liittyvät huomioon otavat seikat

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Jos hoidossa käytetään useampaa injektiopulloa, natriumin kokonaismäärä on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ALPROLIX-valmisteeseen ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole raportoitu. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

ALPROLIX-valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita. Hiirillä on tehty koe, jossa tutkittiin valmisteeseen siirtymistä istukan läpi (ks. kohta 5.3). Koska hemofilia B on naisilla harvinainen, raskauden ja imetyksen aikaisesta tekijä IX-hoidosta ei ole kokemuksia. Tämän vuoksi tekijä IX-valmistetta saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläimille tehtyjä hedelmällisyydetutkimuksia ei ole suoritettu ALPROLIX-valmisteella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ALPROLIX-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (näitä saattavat olla mm. angioedeema, infuusiokohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, paukammat, alhainen verenpaine, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristuksen tunne rinnassa, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen), jotka voivat joissakin tapauksissa kehittyä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokki). Joissakin tapauksissa nämä oireet ovat pahentuneet vaikeaksi anafylaksiaksi ja ne ovat ilmenneet lähes samanaikaisesti tekijä IX:n inhibiittorien muodostumisen kanssa (ks. myös kohta 4.4). Siedätushoidon jälkeen on raportoitu nefroottista oireyhtymää hemofilia B-potilailla, joilla on tekijä IX:n inhibiittoreita ja joilla on ollut allergisia reaktioita.

Hemofilia B-potilailla saattaa kehittyä neutraloivia tekijä IX:n vasta-aineita (inhibiittoreita). Jos näitä vasta-aineita muodostuu, potilaan kliininen hoitovaste on riittämätön. Tällaisissa tapauksissa suositellaan yhteydenottoa hemofiliaan erikoistuneeseen hoitoyksikköön.

Tekijä IX-valmisteiden käyttöön liittyy mahdollinen tromboembolisten komplikaatioiden riski, joka on tavallista suurempi matalan puhtausasteen valmisteita käytettäessä. Matalan puhtausasteen tekijä IX-valmisteiden käyttöön on liittynyt sydäninfarktia, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, laskimotromboosia ja keuhkoemboliaa. Korkean puhtausasteen tekijä IX-valmisteiden käyttöön on harvoin liittynyt tromboembolisia komplikaatioita.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Aiemmin hoitoa saaneet potilaat: Faasin III kliinisissä tutkimuksissa ja yhdessä jatkotutkimuksessa tutkittiin yhteensä 153 potilasta, joilla oli vaikea hemofilia B. Haittatahtumia seurattiin yhteensä 561 potilasvuoden ajan. Altistuspäivien yhteismäärä oli 26 106 mediaanin ollessa 165 (vaihteluväli 1-528) altistuspäivää tutkimushenkilöä kohti.

Aiemmin hoitamattomat potilaat: Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin yhteensä 33 potilasta, joilla oli vaikea hemofilia B. Haittatahtumia seurattiin yhteensä 57,51 potilasvuoden ajan. Altistuspäivien yhteismäärä oli 2 233 mediaanin ollessa 76 (vaihteluväli 1-137) altistuspäivää tutkimushenkilöä kohti.

Alla oleva taulukko 2 on laadittu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ilmoitetut haittavaikutukset.

Taulukko 2: ALPROLIX-valmisteen ilmoitetut haittavaikutukset

| MedDRA-järjestelmän elinluokka | Haittavaikutukset | Esiintymistiheys |
|---|---|---|
| Veri ja imukudos | Tekijä IX:n esto | Yleinen ¹ |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio Anafylaktinen sokki | Yleinen ¹ Tuntematon Tuntematon |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | Alentunut ruokahalu | Melko harvinainen |
| Hermosto | Päänsärky Huimaus Makuhäiriöt | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen |
| Sydän | Palpitaatio | Melko harvinainen |
| Verisuonisto | Hypotensio | Melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | Suun parestesia Pahanhajuinen hengitys | Yleinen Melko harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Obstruktiivinen uropatia Hematuria Munuaiskoliikki | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Injektiokohdan eryteema Väsymys Infuusiokohdan kipu | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen |

¹ Esiintymistiheydet perustuvat aiemmin hoitamattomien potilaiden tutkimukseen. Sekä IX:n esto- että yliherkkyystapahtuma esiintyivät vain yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla tutkimuksessa IV. Katso valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Koko kliinisen tutkimusohjelman aikana yhdellä tutkimukseen IV osallistuneella (aiemmin hoitamattomalla) potilaalla kehittyi alhaisen titterin tekijä IX:n inhibiittori, johon liittyi yliherkkyttä (ks. kohta 5.1). Markkinoille tulon jälkeen on havaittu inhibiittoreiden kehittymistä tekijä IX:lle ja yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien anafylaksi).

Pediatriiset potilaat

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen odotetaan olevan lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla. Turvallisuustietokannan laajuus ja ikäluonnehdinta lapsilla, ks. kohta 5.1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystietokannan ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurempien kuin suositeltujen ALPROLIX-annosten vaikutuksia ei ole luonnehdittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antihemorraginen veren hyytymistekijä IX, ATC-koodi: B02BD04

Vaikutusmekanismi

Tekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 55 000 daltonia. Se on K-vitamiinista riippuva hyytymistekijä. Tekijä IX:n aktivoi sisäisellä hyytymistiellä tekijä XIa ja ulkoisella hyytymistiellä tekijä VII/kudostekijäkompleksi. Aktivoitunut tekijä IX yhdessä aktivoituneen tekijä VIII:n kanssa aktivoi tekijä X:n. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa tämän jälkeen fibrinogeenin fibriiniksi, jolloin hyytymä muodostuu.

Hemofilia B on sukupuolisidonnainen perinnöllinen veren hyytymissairaus, joka johtuu tekijä IX:n pientyneyksistä pitoisuuksista ja johtaa verenvuotoihin nivelissä, lihaksissa tai sisäelimeissä joko spontaanisti tai tapaturman tai leikkauksivamman seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä IX:n pitoisuus suurenee, jolloin hyytymistekijän puutos ja vuototaipumus hetkellisesti korjaantuvat.

ALPROLIX (eftrenonakogi alfa) on pitkävaikutteinen, täysin rekombinantti fuusioproteiini, johon sisältyy ihmisen hyytymistekijä IX. Tämä on kovalenttisesti kiinnittynyt ihmisen immunoglobuliini G1:n Fc-domeeniin ja se on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Ihmisen immunoglobuliini G1:n Fc-osa sitoutuu vastasyntyneen Fc-reseptoriin. Tämä reseptori ilmentyy koko elämän ajan osana luonnollisesti esiintyvää reittiä, joka suojaa immunoglobuliineja lysosomaaliselta hajoamiselta kuljettamalla näitä proteiineja takaisin verenkiertoon, mikä johtaa niiden pitempään puoliintumisaikaan plasmassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

ALPROLIX-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa on arvioitu kahdessa monikansallisessa avoimessa avaintutkimuksessa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla: aikuisilla ja nuorilla potilailla tehty faasin 3 tutkimus, jota tässä kutsutaan nimellä tutkimus I, ja pediatriisilla potilailla tehty faasin 3 tutkimus, jota tässä kutsutaan nimellä tutkimus II (ks. Pediatriiset potilaat). ALPROLIX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu myös aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli vaikea hemofilia B (tutkimus IV), katso kohta Pediatriiset potilaat.

Tutkimuksessa I verrattiin molempien estohoito-ohjelmien (kiinteästi viikon välein annoksella 50 IU/kg ja yksilöllisin välein annoksella 100 IU/kg toteutettava, 10 päivän välein alkava hoito) tehoa tarvittaessa toteutettavan hoidon tehoon. Tutkimukseen otettiin yhteensä 123 aiemmin hoitoa saanutta miespotilasta (12-71-vuotiaita), joilla oli vaikea hemofilia B ($\leq 2\%$ endogeeninen FIX:n aktiivisuus). Kaikki potilaat saivat ALPROLIX-hoitoa ja heidän tilannettaan seurattiin enintään viikolle 77 asti.

Tutkimuksen I loppuun asti suorittaneista 123 potilaasta 93 potilasta kirjautui tutkimukseen III (jatkotutkimus), jolloin kokonaisseuranta-ajan mediaani oli 6,5 vuotta.

On huomioitava, että vuositasolla lasketut mediaanivuotomäärät eivät ole vertailukelpoisia eri hyytymistekijäkonsentraattien välillä eivätkä eri kliinisten tutkimusten välillä.

Kiinteästi viikon välein ja yksilöllisin välein annettu estohoito

Mediaani viikottainen annos kiinteästi viikon välein annetun estohoidon haarassa oleville potilaille oli 45,17 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue 38,1-53,7) tutkimuksessa I. Vastaavat vuositasolla lasketut mediaanivuotomäärät tutkimushenkilöillä, joilla teho oli arvioitavissa, olivat seuraavat: 2,95 (neljännespisteiden välinen alue: 1,01-4,35) ja ne pysyivät samankaltaisina koko tutkimuksen III ajan (1,85 (neljännespisteiden välinen alue: 0,76-4,0)). Tutkittavilla esiintyneiden nivelten verenvuototapahtumien mediaani oli 0,38 (neljännespisteiden välinen alue: 0,00-1,43) tutkimuksessa III.

Yksilöllisin välein annetun estohoidon haaran potilailla mediaani annosteluväli oli 12,53 päivää (neljännespisteiden välinen alue 10,4-13,4) tutkimuksessa I. Vastaavat vuositasolla lasketut mediaanivuotomäärät olivat 1,38 (neljännespisteiden välinen alue: 0,00-3,43) ja ne pysyivät samankaltaisina koko tutkimuksen III ajan (1,85 (neljännespisteiden välinen alue: 0,76-4,0)).

Annosteluvälit ja hyytymistekijöiden kulutus pysyivät tutkimuksessa III (jatkotutkimus) samankaltaisina verrattuna tutkimukseen I molemmissa estohoidoissa.

Vuotoa ei ilmennyt lainkaan yksilöllistä estohoitoa saaneista tutkimushenkilöistä 42 %:lla ja viikoittaista estohoitoa saaneista 23,0 %:lla. Yksilöllisen annosteluvälin estohoitohaarassa potilaita, joilla oli ≥ 1 kohdenivel lähtötilanteessa, oli pienempi osuus kuin kerran viikossa annetun estohoidon haarassa (27,6 % edellisessä ja 57,1 % jälkimmäisessä ryhmässä).

Verenvuodon hoito

Tutkimuksen I aikana havaituista 636 vuototapahtumasta 90,4 % saatiin hallintaan yhdellä injektiolla ja yhteensä 97,3 % enintään kahdella injektiolla. Yhden vuototapahtuman hoidossa käytetty mediaani keskimääräinen annos injektiota kohti oli 46,07 (neljännespisteiden välinen alue 32,86-57,03) IU/kg. Yhden vuototapahtuman hoidossa käytetty kokonaismediaaniannos oli 51,47 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue 35,21-61,73) kerran viikossa annetun estohoidon haarassa, 49,62 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue: 35,71-94,82) yksilöllisin välein annetun estohoidon haarassa ja 46,58 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue: 33,33-59,41) tarvittaessa annetun hoidon haarassa.

Perioperatiivinen hoito (leikkaukseen liittyvä estohoito)

Tutkimuksessa I ja tutkimuksessa III suoritettiin ja arvioitiin yhteensä 35 suurta leikkausta 22 tutkimushenkilöllä (21 aikuista ja nuorta, 1 pediatrien potilas, joka oli < 12-vuotias). 35 suuresta leikkauksesta 28 leikkauksessa (80,0 %) tarvittiin yksi preoperatiivinen annos hemostaasin ylläpitämiseksi leikkauksen aikana. Leikkauksenaikaisen hemostaasin ylläpitämiseksi annettu mediaani keskimääräinen annos injektiota kohti oli 94,7 IU/kg (vaihteluväli 49-152 IU/kg). Leikkauspäivänä annettu kokonaisannos vaihteli välillä 49-341 IU/kg ja kokonaisannos 14 päivän perioperatiivisella jaksolla vaihteli välillä 60-1 947 IU/kg.

Hemostaattinen vaste arvioitiin erinomaiseksi tai hyväksi 100 %:ssa suurista leikkauksista.

Pediatriiset potilaat

Tutkimukseen II otettiin yhteensä 30 aiemmin hoitoa saanutta miespuolista pediatriasta potilasta, joilla oli vaikea hemofilia B (≤ 2 % endogeeninen FIX:n aktiivisuus). Potilaat olivat alle 12-vuotiaita (15 henkilöä oli < 6-vuotiaita ja 15 henkilöä oli 6 - < 12-vuotiaita). Kaikki potilaat saivat ALPROLIX-hoitoa ja heidän tilannettaan seurattiin enintään viikolle 52 asti.

Kaikki 30 potilasta saivat ALPROLIX-hoitoa estohoito-ohjelmassa, joka aloitettiin antamalla 50-60 IU/kg kerran viikossa. Annosta muutettiin enintään annokseen 100 IU/kg ja valmistetta annettiin vähintään kerran viikossa ja enintään kahdesti viikossa. Tutkimuksen II loppuun asti suorittaneista yhteensä 30:sta potilaasta 27 potilasta kirjautui tutkimukseen III (jatkotutkimus). Tutkimuksiin II+III osallistumisen mediaaniaika oli 2,88 vuotta ja altistuspäivien mediaani oli 166.

Tutkimukseen IV otettiin 33 aiemmin hoitamattomaa pediatria potilasta, joilla oli vaikea hemofilia B (≤ 2 % endogeeninen FIX:n aktiivisuus). Potilaiden mediaani-ikä tutkimukseen ottamisen hetkellä oli 0,6 vuotta (vaihteluväli 0,08–2 vuotta); 78,8 % tutkimushenkilöistä oli alle 1-vuotiaita. ALPROLIX-valmisteen antamisen kokonaismediaaniaika oli 83,01 viikkoa (vaihteluväli 6,7–226,7 viikkoa) ja altistuspäivien mediaani oli kaiken kaikkiaan 76 päivää (vaihteluväli 1–137 päivää).

Yksilöllinen estohoito

Tutkimuksessa II mediaani keskimääräinen viikoittainen ALPROLIX-annos oli 59,40 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 52,95-64,78 IU/kg) < 6-vuotiailla potilailla ja 57,78 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 51,67-65,01 IU/kg) 6 - <12-vuotiailla potilailla. Mediaani annosteluväli oli kaiken kaikkiaan 6,99 päivää (neljännespisteiden välinen alue, 6,94-7,03) eikä mediaanissa annosteluvälissä ollut eroja ikäkohorttien välillä. Lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka viimeinen lääkärin määräämä annos oli 100 IU/kg viiden päivän välein, muiden 29 potilaan viimeiset määrätyt annokset olivat enintään 70 IU/kg kerran viikossa. 33 %:lla pediatria potilaista ei ilmennyt lainkaan vuotoja. Annosteluvälit ja hyytymistekijöiden kulutus pysyivät samankaltaisina tutkimuksessa III (jatkotutkimus) verrattuna tutkimukseen II.

Vuositasolla laskettu mediaanivuotomäärä < 12-vuotiailla potilailla, joilla teho oli arvioitavissa, oli 1,97 (neljännespisteiden välinen alue 0,00-3,13) tutkimuksessa II ja se pysyi samankaltaisena koko tutkimuksen III (jatkotutkimus) ajan.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla (tutkimus IV) mediaani keskimääräinen viikoittainen ALPROLIX-annos oli 57,96 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 52,45–65,06 IU/kg) ja mediaani annosteluväli oli 7 päivää (neljännespisteiden välinen alue, 6,95–7,12 päivää). Annosteluvälit ja hyytymistekijöiden kulutus pysyivät samankaltaisina tutkimuksessa IV verrattuna tutkimuksiin II ja III. Estohoitoa saavista aiemmin hoitamattomista potilaista 8 tutkimushenkilöllä (28,6 %) ei esiintynyt verenvuototapahtumia. Estohoito-ohjelmassa olevien tutkimushenkilöiden vuositasolla lasketut mediaanivuotomäärä oli 1,24 (neljännespisteiden välinen alue, 0,0–2,49).

Verenvuototapahtumien hoito

Tutkimuksen II aikana havaituista 60 vuototapahtumasta 75 % saatiin hallintaan yhdellä injektiolla ja yhteensä 91,7 % saatiin hallintaan enintään kahdella injektiolla. Verenvuototapahtuman hoitamiseksi annettu mediaani annos injektiota kohti oli 63,51 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 48,92-99,44). Verenvuototapahtuman hoitamiseksi annettu mediaani kokonaisannos oli 68,22 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 50,89-126,19).

Tutkimuksessa IV estohoitoa saavilla aiemmin hoitamattomilla potilailla havaituista 58 verenvuototapahtumasta 87,9 % saatiin hallintaan 1 injektiolla ja kaikista verenvuototapahtumista 96,6 % saatiin hallintaan enintään 2 injektiolla. Verenvuototapahtuman hoitamiseksi annettu mediaani annos injektiota kohti oli 71,92 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 52,45–100,81 IU/kg). Verenvuototapahtuman hoitamiseksi annettu mediaani kokonaisannos oli 78,74 IU/kg (neljännespisteiden välinen alue, 53,57–104,90 IU/kg).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ALPROLIX-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset suoritettiin aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli vaikea hemofilia B. Tässä kohdassa esitettävät tiedot on saatu yksivaiheisen hyytymismäärityksen avulla käyttäen pioksidipohjaista aPTT-reagenssia, joka on kalibroitu tekijä IX: n plasmastandardeilla.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin ALPROLIX-valmistetta (rFIXFc) saavilla 22 tutkimushenkilöllä (≥ 19 -vuotiaat). Vähintään 120 tuntia (5 päivää) kestäneen lääkkeettömän jakson jälkeen tutkimushenkilöille annettiin yksi 50 IU/kg:n annos. Farmakokineettiset näytteet kerättiin ennen annosta ja 11 eri ajankohtana enintään 240 tunnin (10 päivän) kuluttua annoksen jälkeen. Ei-kompartmentaalisesta analysista saadut, 50 IU/kg:n ALPROLIX-annoksen jälkeiset farmakokineettiset muuttujat esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: ALPROLIX-valmisteen (50 IU/kg:n annos) farmakokineettiset muuttujat

| Farmakokineettiset muuttujat ¹ | ALPROLIX (95 %:n CI) |
|---|-------------------------|
| | N=22 |
| Inkrementaalinen saanto (IU/dl per IU/kg) | 0,92 (0,77-1,10) |
| AUC/annos (IU*h/dl per 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) |
| Aika 1 %:iin (päivää) ² | 11,22 (10,20-12,35) |

¹ Farmakokineettiset parametrit esitetään geometrisena keskiarvona (95 %:n CI)

² Nämä farmakokineettiset parametrit on saatu kompartmentaalisesta analysista

Lyhenteet: CI = luottamusväli; C_{max} = maksimiaktiivisuus; AUC = FIX:n aktiivisuuden aikakäyrän alle jäävä alue; t_{1/2} = terminaalinen puoliintumisaika; t_{1/2α} = jakautumisen puoliintumisaika; t_{1/2β} = eliminaation puoliintumisaika, CL = puhdistuma; V_{ss} = jakaantumistilavuus vakaan tason vaiheessa; MRT = keskimääräinen elimistössä oloaika.

Valmisteen eliminaation puoliintumisaikaan (82 tuntia) vaikuttaa Fc-osa, jonka eläinmalleissa osoitettiin välittyvän neonataalisten Fc-reseptorin toistuvien reittien kautta.

Populaatiofarmakokineettinen malli kehitettiin perustuen FIX:n aktiivisuuden tietoihin, jotka saatiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 161 eri-ikäiseltä (2-76-vuotiaita) tutkimushenkilöltä, joiden paino oli 12,5-186,7 kg (12 henkilöä faasin I/2a tutkimuksessa, 123 henkilöä tutkimuksessa I ja 26 henkilöä tutkimuksessa II). Tyypillisellä 70 kg painavalla aikuisella valmisteen puhdistuman estimaatti on 2,30 dl/h ja valmisteen vakaan tilan jakautumistilavuus vastaavasti 194,8 dl. Tutkimuksissa havaittu

keskimääräinen (SD) vaikutusaikaprofiili ALPROLIX-valmisteen kerta-annoksen jälkeen vaikeaa hemofilia B:tä sairastavilla potilailla on esitetty alla (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Havaittu keskimääräinen (SD) FIX:n aktiivisuus [IU/dl] yhden ALPROLIX-1kerta-annoksen (rFIXFc) jälkeen ≥ 12 -vuotiailla potilailla

| Annos (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) | 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 Ks. kohta 4.2; NA: ei käytettävissä

Pediatriset potilaat

ALPROLIX-valmisteen farmakokineettiset muuttujat määritettiin nuorilla tutkimuksessa I (farmakokineettisiä näytteitä otettiin ennen annoksen antamista, minkä jälkeen arvioita tehtiin useina ajankohtina kunnes annoksen antamisesta oli kulunut 336 tuntia (14 päivää)) ja lapsilla tutkimuksessa II (farmakokineettisiä näytteitä otettiin ennen annoksen antamista, minkä jälkeen arvioita tehtiin 7 ajankohtana kunnes annoksen antamisesta oli kulunut 168 tuntia (7 päivää)). Taulukossa 5 esitetään 35:n alle 18-vuotiaan tutkimushenkilön pediatriasta datasta lasketut farmakokineettiset muuttujat.

Taulukko 5: ALPROLIX-valmisteen (rFIXFc) farmakokineettisten muuttujien vertailu ikäluokittain

| Farmakokineettiset parametrit ¹ | Tutkimus II | | Tutkimus I |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | <6-vuotiaat (2, 4) | 6-<12-vuotiaat (6, 10) | 12-<18-vuotiaat (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/annos (IU*h/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} (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 Ei-kompartmentaalisesta analyysistä saadut farmakokineettiset parametrit esitetään geometrisena keskiarvona (95 %:n CI)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; IR= inkrementaalinen saanto, AUC = FIX:n aktiivisuuden aikakäyrän alle jäävä alue; t_{1/2} = terminaalinen puoliintumisaika; MRT = keskimääräinen elimistössä oloaika; CL = puhdistuma; V_{ss} = jakaantumistilavuus vakaan tason vaiheessa

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaneilla tehtyä trombogeenisyystestiä (Wesslerin staasimalli) sekä rotilla ja apinoilla tehtyjen toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten (joihin sisältyi myös paikallisen toksisuuden, urosten lisääntymiselinten ja elektrokardiografisten parametrien arviointi) tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta tai alkion-/sikiönkehitystä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Hiirillä tehdyssä kokeessa, jossa tutkittiin valmisteen siirtymistä istukan läpi, eftrenonakogi alfan (rFIXFc) on osoitettu läpäisevän istukan pieninä määrinä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkaroosi

Histidiini

Mannitoli

Polysorbaatti 20

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Suolahappo (pH:n säätämiseen)

Liuotin

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Vain mukana toimitettua infuusiovälineistöä saa käyttää, koska hyytymistekijä IX:n tarttuminen joidenkin injektiovälineiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yhtäjaksoisesti enintään 6 kuukautta. Päivämäärä, jolloin valmiste otetaan pois jääkaapista, on syytä merkitä pakkauksen päälle. Valmistetta ei saa siirtää enää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen. Valmistetta ei saa käyttää injektiopullon päälle painetun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen tai 6 kuukauden kuluttua siitä, kun pakkaus on otettu jääkaapista, riippuen siitä, kumpi päivä on aikaisempi.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia, kun valmistetta säilytetään huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa). Jos valmistetta ei käytetä 6 tunnin kuluessa, se on hävitettävä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen varastointi ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjään vastuulla. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa varten

Jokainen pakkaus sisältää:

- kuiva-ainetta lasisessa (tyyppi 1) injektiopullossa, jossa on klorobutylikumitulppa
- 5 ml liuotinta lasisessa (tyyppi 1) esitäytetyssä ruiskussa, jossa on bromobutylikumista valmistettu mäntätulppa
- männän varsi
- steriili injektiopullon adapteri käyttökuntoon saattamista varten
- steriili infuusiovälineistö
- alkoholipyyhe/-pyyhkeitä
- laastari/laastareita
- sideharsotaitos /-taitoksia.

Pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kussakin injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine liuosta varten valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen pakkauksessa olevan esitäytetyn ruiskun sisältämä liuotin (natriumkloridiliuos) käyttäen tähän tarkoitettua injektiopullon steriiliä adapteria.

Injektiopulloa on pyöriteltävä varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liennut.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta tai hiukan opaalinhoitoista sekä väritöntä. Käyttökuntoon saatetut lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai sisältää sakkaa.

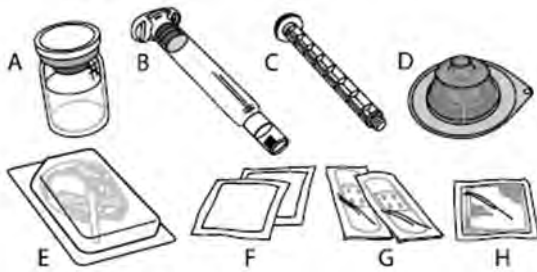
Tämä valmiste on vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistus- ja anto-ohjeet

Alla kuvataan menettelytavat ALPROLIX-valmisteen käyttökuntoon valmistamiseen ja antoon.

ALPROLIX annetaan injektiona laskimoon (i.v.) sen jälkeen, kun se on tehty käyttövalmiiksi liuottamalla injektiokuiva-aine pakkauksessa olevasta esitäytetystä ruiskusta saatavaan liuottimeen. ALPROLIX-pakkaus sisältää:



- A) 1 injektiokuiva-ainepullo
- B) 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa
- C) 1 männän varsi
- D) 1 injektiopullon adapteri
- E) 1 infuusiovälineistö
- F) 2 alkoholipyyhettä
- G) 2 laastaria
- H) 1 sideharsotaitos

ALPROLIX-valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa.

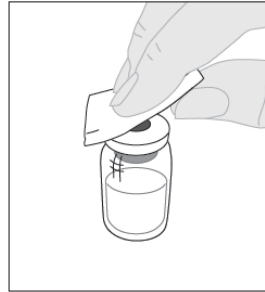
Pese kädet ennen pakkauksen avaamista.

Valmistus:

1. Tarkista pakkauksesta valmisteen nimi ja vahvuus varmistaaksesi, että lääke on oikea. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ALPROLIX-pakkauksesta. Älä käytä, jos lääke on vanhentunut.
2. Jos ALPROLIX-valmistetta on säilytetty jääkaapissa, odota jonkin aikaa, jotta ALPROLIX-valmistetta sisältävä injektiopullo (A) ja liuotinta (B) sisältävä ruisku lämpiävät huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Älä käytä ulkoisia lämmönlähteitä.
3. Aseta injektiopullo puhtaalle, tasaiselle alustalle. Poista muovinen irti napsautettava korkki injektiopullosta.

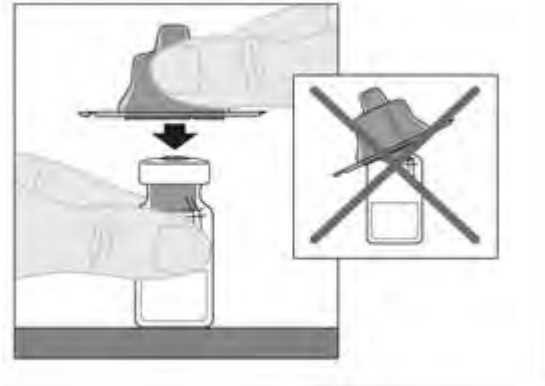


4. Pyyhi injektiopullon yläosa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä (F) ja anna sen kuivua. Älä koske injektiopullon yläosaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään pyyhkimisen jälkeen.

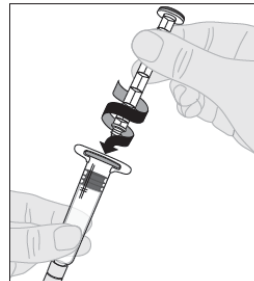


5. Irrota paperinen suojuus injektiopullon kirkkaasta, muovisesta adapterista (D). Älä irrota adapteria sen suojakorkista. Älä koske injektiopullon adapteripakkauksen sisäpuolta.

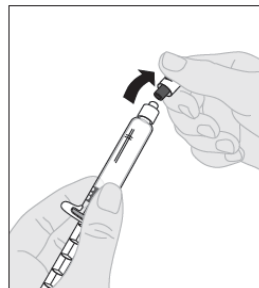
6. Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle. Pitele injektiopullon adapteria suojakorkista ja aseta se suoraan injektiopullon yläosan päälle. Paina tiukasti alaspäin, kunnes adapteri napsahtaa paikalleen injektiopullon yläosaan siten, että adapterin piikki läpäisee injektiopullon tulpan.



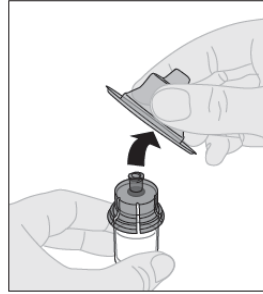
7. Kiinnitä männän varsi (C) liuotinruiskuun työntämällä männän varren kärki ruiskun männässä olevaan aukkoon. Käännä männän vartta tiukasti myötäpäivään, kunnes se on varmasti kiinni ruiskun männässä.



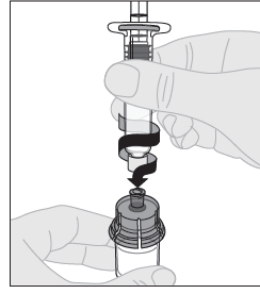
8. Katkaise valkoinen, avaamattomuuden osoittava muovinen korkki liuotinruiskusta taivuttamalla lävistettyä korkkia, kunnes se irtoaa nakshtaen. Siirrä korkki syrjään asettamalla se nurinpäin tasaiselle alustalle. Älä koske korkin sisäpuolta tai ruiskun kärkeä.



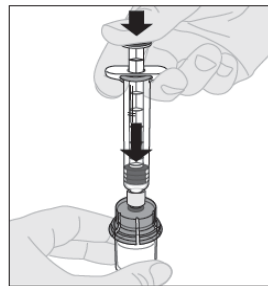
9. Ota suojakorkki pois adapterista ja hävitä se.



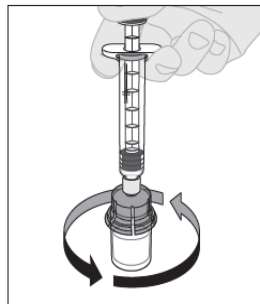
10. Liitä liuotinruisku injektiopullon adapteriin työntämällä ruiskun kärki adapterin aukkoon. Paina ja käännä ruiskua tiukasti myötäpäivään, kunnes se on varmasti kiinni.



11. Paina männän vartta hitaasti alaspäin kunnes kaikki liuotin on ALPROLIX-injektiopullossa.

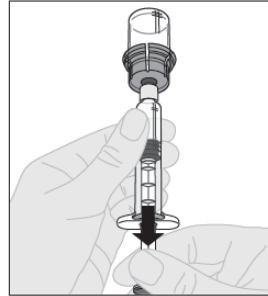


12. Ruiskun ollessa yhä kiinni adapterissa ja männän varren ollessa alhaalla pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on kokonaan liuennut. Ei saa ravistaa.



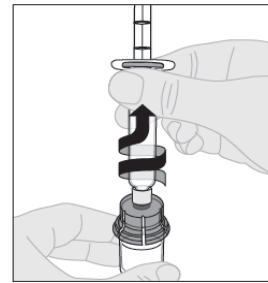
13. Lopullinen liuos pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista (helmiäismäistä) sekä väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

14. Varmista, että ruiskun männän varsi on edelleen painettuna kokonaan alas ja käännä injektiopullo ylösalaisin. Vedä männän vartta hitaasti niin, että kaikki liuos virtaa injektiopullon adapterin läpi ruiskuun.



Huom! Jos käytät yhdellä injektio-kerralla enemmän kuin yhden injektio-pullon ALPROLIX-valmistetta, kukin injektio-pullo on saatettava käyttö-kuntoon erikseen edellä esitettyjen ohjeiden mukaisesti (vaiheet 1-13) ja liuotinruisku on vedettävä pois, mutta injektio-pullon adapteri jätettävä paikalleen. Käyttövalmiit liokset voidaan vetää kustakin injektio-pullosta käyttämällä yhtä isoa luer-lukollista ruiskua.

15. Irrota ruisku injektio-pullon adapterista vetämällä sitä varovasti ja kääntämällä injektio-pulloa vastapäivään.



16. Hävitä injektio-pullo ja adapteri.

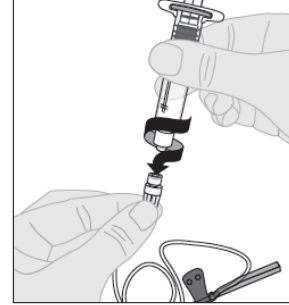
Huom! Jos liuosta ei oteta heti käyttöön, ruiskun korkki pitää laittaa varovasti takaisin ruiskun kärkeen. Älä koske ruiskun kärkeä tai korkin sisäpuolta.

Käyttövalmista ALPROLIX-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 6 tunnin ajan ennen antoa. Tämän ajan kuluttua käyttövalmis ALPROLIX on hävitettävä. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

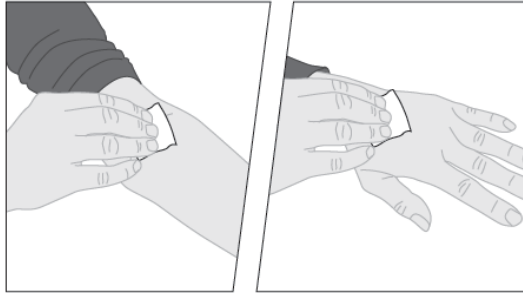
Antotapa (injektio laskimoon):

ALPROLIX annetaan käyttäen pakkauksessa olevaa infuusiovälineistöä (E).

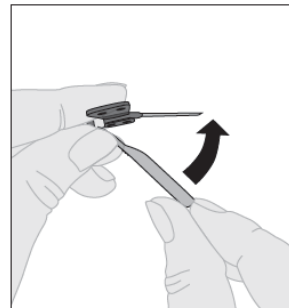
1. Avaa infuusiovälineistön pakkaus ja poista letkun päässä oleva korkki. Kiinnitä käyttövalmista ALPROLIX-liuosta sisältävä ruisku infuusiovälineistön letkun päähän kääntämällä ruiskua myötäpäivään.



2. Käytä tarvittaessa kiristyssidettä ja valmistele injektio kohta pyyhkimällä iho hyvin pakkauksen toisella alkoholipyyhkeellä.



3. Poista kaikki ilma infuusioletkustosta painamalla männän vartta hitaasti alaspäin kunnes neste on infuusiovälineistön neulan kohdalla. Älä työnnä liuosta neulan läpi. Poista neulasta sen kirkas, muovinen suojuus.
4. Työnnä infuusiovälineistön neula laskimoon lääkärin tai sairaanhoitajan opettamalla tavalla ja poista kiristysside. Halutessasi voit kiinnittää toisella pakkauksen laastareista (G) neulan muovisiivekkeet paikalleen injektio kohtaan. Käyttövalmis valmiste on injisoitava laskimoon usean minuutin aikana. Lääkäri saattaa muuttaa suositeltua injektionopeutta, jotta olosi tuntuisi mukavammalta.
5. Injektion lopettamisen ja neulan poistamisen jälkeen neulan suojuus on käännettävä takaisin ja napsautettava neulan päälle.



6. Hävitä käytetty neula, käyttämättä jäänyt liuos, ruisku ja tyhjä injektiopullo turvallisesti asianmukaiseen sairaalajätteen säiliöön, koska nämä materiaalit voivat vahingoittaa toisia, ellei niitä hävitetä oikeaoppisesti. Tarvikkeita ei saa käyttää uudelleen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. toukokuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. helmikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eftrenonacogum alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kuiva-aine: 250 IU eftrenonacogum alfa (n. 50 IU/ml käyttövalm. liuoksessa),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

sakkaroosi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, suolahappo

Liuotin:

natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infusiovälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria, 1 sideharsotaitos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Voit katsoa opetusvideon ALPROLIX-valmisteen valmistamisesta ja antamisesta lukemalla QR-koodin älypuhelimella tai menemällä verkkosivustolle

Lisätään QR-koodi + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytetään 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Valmistetta ei saa siirtää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1098/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ALPROLIX 250

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine

eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eftrenonacogum alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kuiva-aine: 500 IU eftrenonacogum alfa (n. 100 IU/ml käyttövalm. liuoksessa),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

sakkaroosi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, suolahappo

Liuotin:

natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infusiovälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria, 1 sideharsotaitos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Voit katsoa opetusvideon ALPROLIX-valmisteen valmistamisesta ja antamisesta lukemalla QR-koodin älypuhelimella tai menemällä verkkosivustolle

Lisätään QR-koodi + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytetään 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Valmistetta ei saa siirtää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1098/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ALPROLIX 500

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALPROLIX 500 IU injeksiokuiva-aine

eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eftrenonacogum alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kuiva-aine: 1000 IU eftrenonacogum alfa (n. 200 IU/ml käyttövalm. liuoksessa),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

sakkaroosi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, suolahappo

Liuotin:

natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infusiovälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria, 1 sideharsotaitos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Voit katsoa opetusvideon ALPROLIX-valmisteen valmistamisesta ja antamisesta lukemalla QR-koodin älypuhelimella tai menemällä verkkosivustolle

Lisätään QR-koodi + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytetään 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Valmistetta ei saa siirtää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1098/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ALPROLIX 1000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine

eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eftrenonacogum alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kuiva-aine: 2000 IU eftrenonacogum alfa (n. 400 IU/ml käyttövalm. liuoksessa),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

sakkaroosi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, suolahappo

Liuotin:

natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infusiovälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria, 1 sideharsotaitos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Voit katsoa opetusvideon ALPROLIX-valmisteen valmistamisesta ja antamisesta lukemalla QR-koodin älypuhelimella tai menemällä verkkosivustolle

Lisätään QR-koodi + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytetään 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Valmistetta ei saa siirtää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1098/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ALPROLIX 2000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine

eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2000 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eftrenonacogum alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kuiva-aine: 3000 IU eftrenonacogum alfa (n. 600 IU/ml käyttövalm. liuoksessa),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

sakkaroosi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, suolahappo

Liuotin:

natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infuusiövälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria, 1 sideharsotaitos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Voit katsoa opetusvideon ALPROLIX-valmisteen valmistamisesta ja antamisesta lukemalla QR-koodin älypuhelimella tai menemällä verkkosivustolle

Lisätään QR-koodi + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytetään 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Valmistetta ei saa siirtää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1098/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ALPROLIX 3000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine

eftrenonacogum alfa
rekombinantti hyytymistekijä IX
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3000 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuetin ALPROLIX-valmistetta varten
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ALPROLIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ALPROLIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

eftrenonakogi alfa (eftrenonacogum alfa) (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ALPROLIX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ALPROLIX-valmistetta
3. Miten ALPROLIX-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ALPROLIX-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Valmistus- ja anto-ohjeet

1. Mitä ALPROLIX on ja mihin sitä käytetään

ALPROLIX-valmisteen vaikuttava aine on eftrenonakogi alfa, rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini. Hyytymistekijä IX on elimistön luontaisesti tuottama proteiini, joka on välttämätön veren hyytymisen ja verenvuodon pysäyttämisen kannalta.

ALPROLIX on lääke, jota käytetään verenvuotojen hoitoon ja estämiseen kaikenikäisille hemofilia B-potilaille (perinnöllinen verenvuotosairaus, joka johtuu hyytymistekijä IX:n puutteesta).

ALPROLIX valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla siten, että valmistuksessa ei käytetä lainkaan ihmisestä tai eläimestä peräisin olevia ainesosia.

Miten ALPROLIX vaikuttaa

Hemofilia B-potilailla hyytymistekijä IX puuttuu tai se ei toimi oikein. Tätä lääkettä käytetään korvaamaan puuttuva hyytymistekijä IX. ALPROLIX lisää hyytymistekijä IX:n pitoisuutta veressä ja korjaa verenvuototaipumuksen väliaikaisesti. Tämän lääkkeen sisältämä Fc-fuusioproteiini pidentää lääkkeen vaikutusaikaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ALPROLIX-valmistetta

Älä käytä ALPROLIX-valmistetta

- jos olet allerginen eftrenonakogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät ALPROLIX-valmistetta.

- ALPROLIX-valmisteen käyttöön liittyy pieni anafylaktisen reaktion (vaikea, äkkinäinen allerginen reaktio) riski. Allergisen reaktion merkkejä voivat olla mm. yleistynyt kutina, paukamat, puristava tunne rinnassa, hengitysvaikeudet ja alhainen verenpaine. Jos sinulle ilmenee jokin näistä oireista, lopeta heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Tekijä IX-valmisteiden aiheuttamien allergisten reaktioiden vaaran vuoksi ALPROLIX-aloitusannokset pitäisi antaa lääketieteellisen valvonnan alaisena paikassa, missä allergisia reaktioita voidaan hoitaa lääketieteellisesti asianmukaisesti.
- Jos sinusta tuntuu, että verenvuoto ei pysy hallinnassa sinulle määrättyllä annoksella, keskustele lääkärin kanssa, sillä ongelmat voivat johtua useasta eri syystä. Esimerkiksi eräs tunnettu komplikaatio hemofilia B:n hoidossa on vasta-aineiden (eli inhibiittorien) muodostuminen hyytymistekijä IX:lle. Vasta-aineet heikentävät hoidon vaikutusta. Lääkäri selvittää, onko kysymys tästä. Älä suurena ALPROLIX-kokonaisannosta verenvuotojen hallitsemiseksi keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Potilailla, joilla esiintyy tekijä IX:n inhibiittoreita, voi olla lisääntynyt anafylaksin riski myöhemmin annettavien tekijä IX-hoitojen aikana. Tämän vuoksi sinulta pitää tutkia inhibiittorien esiintyminen, jos sinulle tulee esimerkiksi yllä kuvatun kaltaisia allergisia reaktioita.

Tekijä IX-valmisteet voivat lisätä ei-toivottujen verihyytymien riskiä elimistössäsi, varsinkin jos sinulla on veritulpalle altistavia riskitekijöitä. Mahdollisen ei-toivotun verihyytymän oireita voivat olla mm. seuraavat: laskimoa myötäilevä kipu ja/tai arkuus, odottamaton käsivarren tai alaraajan turvotus, tai äkillinen hengenahdistus tai hengitysvaikeudet.

Sydämeen ja verisuoniin liittyvät tapahtumat

Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski, ole erityisen varovainen käyttäessäsi tekijä IX:ää ja keskustele lääkärin kanssa.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos sinulle on asetettava keskuslaskimokatetri, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä ja katetrointikohdan verisuonitukokset.

Tietojen kirjaaminen

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ALPROLIX-valmistetta annetaan, valmisteen nimi ja eränumero merkitään ylös.

Muut lääkevalmisteet ja ALPROLIX

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ALPROLIX-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

ALPROLIX sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Jos hoidossa käytetään useampaa injektiopulloa, natriumin kokonaismäärä on otettava huomioon.

3. Miten ALPROLIX-valmistetta käytetään

ALPROLIX-hoidon aloittamisesta huolehtii lääkäri, jolla on kokemusta hemofilian hoidosta. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt (ks. kohta 7). Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

ALPROLIX annetaan injektiona laskimoon. Potilas itse tai joku muu henkilö voi antaa sen riittävän koulutuksen jälkeen. Lääkäri määrittää sinulle annettavan annoksen suuruuden (mitattuna kansainvälisinä yksikköinä, ”IU”). Annos riippuu yksilöllisestä hyytymistekijä IX-korvaushoidon tarpeestasi ja siitä, käytetäänkö sitä verenvuodon ehkäisemiseen vai hoitoon. Jos sinusta tuntuu, että verenvuoto ei pysy hallinnassa sinulle määrätyllä annoksella, keskustele lääkärin kanssa.

Se, miten usein tarvitset injektion, riippuu siitä, kuinka tehokkaasti lääke vaikuttaa kohdallasi. Lääkäri määrää sinut tarvittaviin laboratoriotarkastuksiin varmistaakseen, että veresi tekijä IX -pitoisuus on riittävä.

Verenvuodon hoito

ALPROLIX-annos lasketaan sinun painosi ja tavoitellun hyytymistekijä IX-pitoisuuden perusteella. Tekijä IX:n tavoitepitoisuus riippuu verenvuodon vaikeusasteesta ja vuotokohdasta.

Verenvuodon estäminen

Jos käytät ALPROLIX-valmistetta verenvuodon estoon, lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen.

Tavanomainen ALPROLIX-annos on 50 IU painokiloa kohden annettuna kerran viikossa tai 100 IU painokiloa kohden annettuna 10 päivän välein. Lääkäri voi muuttaa annosta tai antoväliä. Joissakin tapauksissa, etenkin nuorille potilaille, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Käyttö lapsille ja nuorille

ALPROLIX-valmistetta voidaan käyttää kaikenikäisille lapsille ja nuorille. Alle 12-vuotiaille lapsille suuremmat annokset tai tiheimmät injektiot saattavat olla tarpeen ja tavallinen annos on 50-60 IU painokiloa kohden annettuna 7 päivän välein.

Jos käytät enemmän ALPROLIX-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian. Käytä ALPROLIX-valmistetta aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista ja tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos unohtat käyttää ALPROLIX-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota annoksesi heti kun muistat ja jatka sen jälkeen normaalin aikataulun mukaan. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

Jos lopetat ALPROLIX-valmisteen käytön

Älä lopeta ALPROLIX-valmisteen käyttöä kysymättä neuvoa lääkäriltä. Jos lopetat ALPROLIX-valmisteen käytön, elimistösi ei ehkä pysty estämään verenvuotoa tai nykyinen verenvuoto ei lopu.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos vaikeita, äkillisiä allergisia reaktioita (anafylaktinen reaktio) ilmaantuu, pistäminen (injektio) on lopetettava heti. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee seuraavia allergisen reaktion oireita: kasvojen turvotus, ihottuma, yleistynyt kutina, paukammat, puristava tunne rinnassa, hengitysvaikeudet, injektiokohdan polte ja pistely, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, yleinen huonon olon tunne, pahoinvointi, levottomuus, nopea sydämen syke ja alhainen verenpaine.

Lapsilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä IX -lääkkeitä, voi muodostua inhibiittoreita (ks. kohta 2). Tämä on yleinen haittavaikutus (enintään 1 potilas 10:stä). Jos näin käy, lääkkeen teho saattaa heikentyä ja lapsella voi ilmetä jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin käy, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Tätä lääkettä käytettäessä saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia.

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä): päänsärky, suun puutuminen tai pistely, kylkikipu johon liittyy verivirtsaisuutta (obstruktiivista uropatiaa) ja injektiokohdan punoitus.

Lapset, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä IX -lääkkeitä: tekijä IX:n inhibiittorit, yliherkkyys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta): huimaus, makuaistin muutokset, pahanhajuinen hengitys, väsymyksen tunne, kipu injektiokohdassa, nopea sydämen syke, verivirtsaisuus (hematuria), kipu kyljessä (munuaiskoliikki), alhainen verenpaine ja heikentynyt ruokahalu.

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): äkillinen, vaikea allerginen reaktio ja hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen sokki).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ALPROLIX-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Älä käytä tätä lääkettä, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä yli 6 kuukauden ajan.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

ALPROLIX-valmistetta voidaan säilyttää myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yksittäisen, enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan. Kirjoita pakkauksen päälle se päivämäärä, jolloin ALPROLIX otettiin pois jääkaapista säilytettäväksi huoneenlämmössä. Valmistetta ei saa laittaa enää takaisin jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

Kun olet valmistanut ALPROLIX-valmisteen käyttökuuntoon, se pitää käyttää heti. Jos et voi käyttää käyttövalmista liuosta heti, se on käytettävä 6 tunnin kuluessa huoneenlämmössä säilytettäessä. Liuosta ei saa säilyttää jääkaapissa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

Käyttövalmis liuos on kirkas tai hiukan helmiäismäinen (opaalinhohtoinen) ja väritön. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.

Tämä valmiste on kertakäyttöinen.

Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisesti. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ALPROLIX sisältää

Kuiva-aine:

- Vaikuttava aine on eftrenonakogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä IX, Fc-fuusioproteiini). Kukin ALPROLIX-injektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU eftrenonakogi alfaa.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi ja suolahappo. Jos ruokavaliossasi on natriumrajoitus, ks. kohta 2.

Liuotin:

5 ml natriumkloridi ja injektioneiteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ALPROLIX toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, liuosta varten. Jauhe on valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe tai kakku. Liuoksen valmistusta varten tarkoitettu liuotin on kirkasta, väritöntä liuosta. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkas tai hiukan opaalinhohtoinen ja väritön.

Jokaisessa ALPROLIX-pakkauksessa on 1 injektiokuiva-ainepullo, 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri, 1 infusiovälineistö, 2 alkoholipyyhettä, 2 laastaria ja 1 sideharsotaitos.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

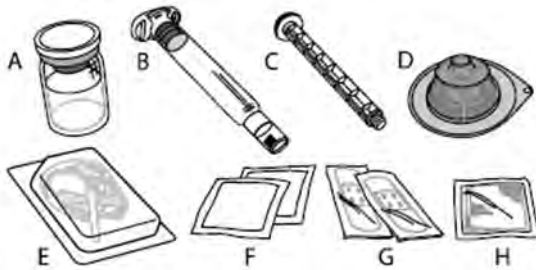
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Katso tämän selosteen toiselta puolelta kohta 7, Valmistus- ja anto-ohjeet

7. Valmistus- ja anto-ohjeet

Alla kuvataan menettelytavat ALPROLIX-valmisteen käyttökuntoon valmistamiseen ja antoon.

ALPROLIX annetaan injektiona laskimoon (i.v.) sen jälkeen, kun se on tehty käyttövalmiiksi liuottamalla injektiokuiva-aine pakkauksessa olevasta esitäytetystä ruiskusta saatavaan liuottimeen. ALPROLIX-pakkaus sisältää:





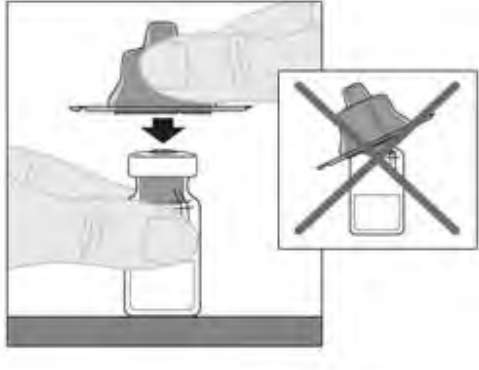
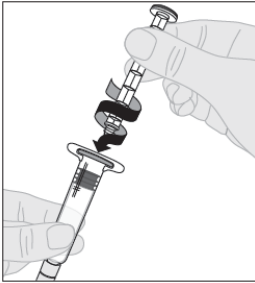
- A) 1 injektiokuiva-ainepullo
- B) 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa
- C) 1 männän varsi
- D) 1 injektiopullon adapteri
- E) 1 infusiovälineistö
- F) 2 alkoholipyyhettä
- G) 2 laastaria
- H) 1 sideharsotaitos

ALPROLIX-valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infusio nesteiden kanssa.

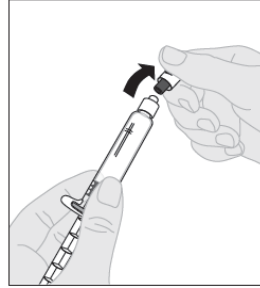
Pese kädet ennen pakkauksen avaamista.

Valmistus:

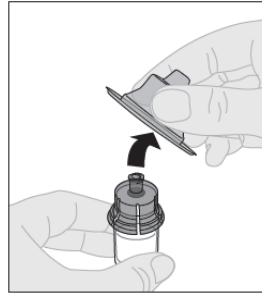
1. Tarkista pakkauksesta valmisteen nimi ja vahvuus varmistaaksesi, että lääke on oikea. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ALPROLIX-pakkauksesta. Älä käytä, jos lääke on vanhentunut.

| | |
|---|--|
| <p>2. Jos ALPROLIX-valmistetta on säilytetty jääkaapissa, odota jonkin aikaa, jotta ALPROLIX-valmistetta sisältävä injektiopullo (A) ja liuotinta (B) sisältävä ruisku lämpiävät huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Älä käytä ulkoisia lämmönlähteitä.</p> | |
| <p>3. Aseta injektiopullo puhtaalle, tasaiselle alustalle. Poista muovinen irti napsautettava korkki injektiopullosta.</p> |  |
| <p>4. Pyyhi injektiopullon yläosa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä (F) ja anna sen kuivua. Älä koske injektiopullon yläosaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään pyyhkimisen jälkeen.</p> |  |
| <p>5. Irrota paperinen suojus injektiopullon kirkkaasta, muovisesta adapterista (D). Älä irrota adapteria sen suojakorkista. Älä koske injektiopullon adapteripakkauksen sisäpuolta.</p> | |
| <p>6. Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle. Pitele injektiopullon adapteria suojakorkista ja aseta se suoraan injektiopullon yläosan päälle. Paina tiukasti alaspäin, kunnes adapteri napsahtaa paikalleen injektiopullon yläosaan siten, että adapterin piikki läpäisee injektiopullon tulpan.</p> |  |
| <p>7. Kiinnitä männän varsi (C) liuotinruiskuun työntämällä männän varren kärki ruiskun männässä olevaan aukkoon. Käännä männän vartta tiukasti myötäpäivään, kunnes se on varmasti kiinni ruiskun männässä.</p> |  |

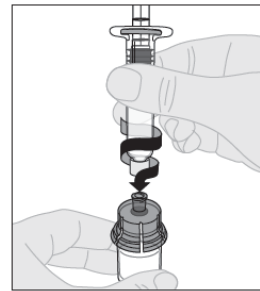
8. Katkaise valkoinen, avaamattomuuden osoittava muovinen korkki liuotinruiskusta taivuttamalla lävistettyä korkkia, kunnes se irtoaa nakshtaen. Siirrä korkki syrjään asettamalla se nurinpäin tasaiselle alustalle. Älä koske korkin sisäpuolta tai ruiskun kärkeä.



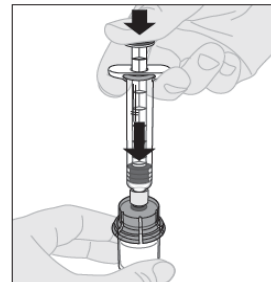
9. Ota suojakorkki pois adapterista ja hävitä se.



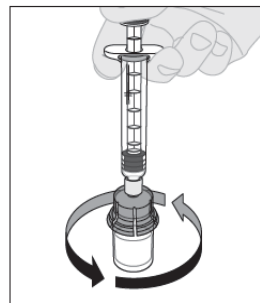
10. Liitä liuotinruisku injektiopullon adapteriin työntämällä ruiskun kärki adapterin aukkoon. Paina ja käännä ruiskua tiukasti myötäpäivään, kunnes se on varmasti kiinni.



11. Paina männän vartta hitaasti alaspäin kunnes kaikki liuotin on ALPROLIX-injektiopullossa.

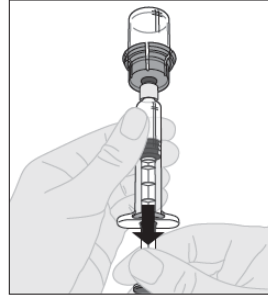


12. Ruiskun ollessa yhä kiinni adapterissa ja männän varren ollessa alhaalla pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on kokonaan liuennut. Ei saa ravistaa.



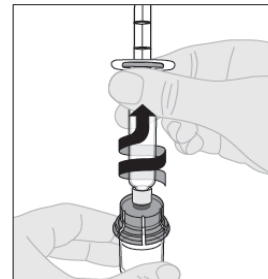
13. Lopullinen liuos pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman helmiäismäistä (opaalinhoitoista) sekä väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

14. Varmista, että ruiskun männän varsi on edelleen painettuna kokonaan alas ja käännä injektiopullon ylösalaisin. Vedä männän vartta hitaasti niin, että kaikki liuos virtaa injektiopullon adapterin läpi ruiskuun.



Huom! Jos käytät yhdellä injektio-kerralla enemmän kuin yhden injektio-pullon ALPROLIX-valmistetta, kukin injektio-pullo on saatettava käyttökuntoon erikseen edellä esitettyjen ohjeiden mukaisesti (vaiheet 1-13) ja liuotinruisku on vedettävä pois, mutta injektio-pullon adapteri jätettävä paikalleen. Käyttövalmiit liuokset voidaan vetää kustakin injektio-pullosta käyttämällä yhtä isoa luer-lukollista ruiskua.

15. Irrota ruisku injektio-pullon adapterista vetämällä sitä varovasti ja kääntämällä injektio-pulloa vastapäivään.



16. Hävitä injektio-pullo ja adapteri.

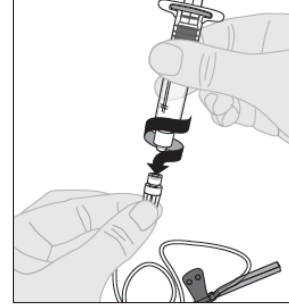
Huom! Jos liuosta ei oteta heti käyttöön, ruiskun korkki pitää laittaa varovasti takaisin ruiskun kärkeen. Älä koske ruiskun kärkeä tai korkin sisäpuolta.

Käyttövalmista ALPROLIX-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 6 tunnin ajan ennen antoa. Tämän ajan kuluttua käyttövalmis ALPROLIX on hävitettävä. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

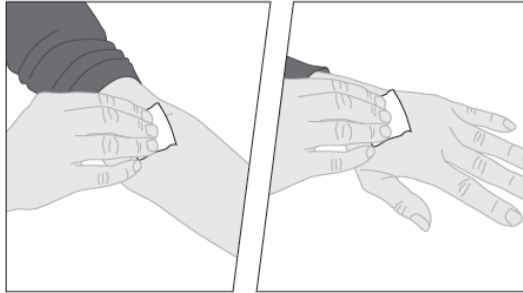
Antotapa (injektio laskimoon):

ALPROLIX annetaan käyttäen pakkauksessa olevaa infuusiovälineistöä (E).

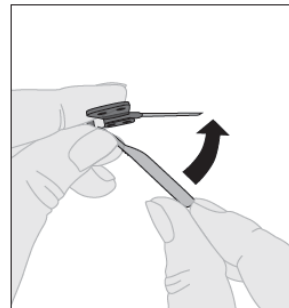
1. Avaa infuusiovälineistön pakkaus ja poista letkun päässä oleva korkki. Kiinnitä käyttövalmista ALPROLIX-liuosta sisältävä ruisku infuusiovälineistön letkun päähän kääntämällä ruiskua myötäpäivään.



2. Käytä tarvittaessa kiristyssidettä ja valmistele injektiokohta pyyhkimällä iho hyvin pakkauksen toisella alkoholipyyhkeellä.



3. Poista kaikki ilma infuusioletkustosta painamalla männän vartta hitaasti alaspäin kunnes neste on infuusiovälineistön neulan kohdalla. Älä työnnä liuosta neulan läpi. Poista neulasta sen kirkas, muovinen suojuus.
4. Työnnä infuusiovälineistön neula laskimoon lääkärin tai sairaanhoitajan opettamalla tavalla ja poista kiristysside. Halutessasi voit kiinnittää toisella pakkauksen laastareista (G) neulan muovisiivekkeet paikalleen injektiokohtaan. Käyttövalmis valmiste on injisoitava laskimoon usean minuutin aikana. Lääkäri saattaa muuttaa suositeltua injektionopeutta, jotta olosi tuntuisi mukavammalta.
5. Injektion lopettamisen ja neulan poistamisen jälkeen neulan suojuus on käännettävä takaisin ja napsautettava neulan päälle.



6. Hävitä käytetty neula, käyttämättä jäänyt liuos, ruisku ja tyhjä injektiopullo turvallisesti asianmukaiseen sairaalajätteen säiliöön, koska nämä materiaalit voivat vahingoittaa toisia, ellei niitä hävitetä oikeaoppisesti. Tarvikkeita ei saa käyttää uudelleen.

LIITE IV
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt eftrenonakogi alfaa koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), PRAC:n päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot riskeistä, joista useimpiin liittyi läheinen ajallinen yhteys, ja sen, että haittavaikutukset hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen ja/tai palasivat hoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä, ja ottaen huomioon todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että eftrenonakogi alfan ja **anafylaktisen sokin** välillä on syy-yhteys. Toistaiseksi ainoastaan ”anafylaktinen reaktio” on mainittu valmisteyhteenvedossa. ”Anafylaktinen sokki” on vaikeampi tila kuin anafylaktinen reaktio, joten se tulee mainita erikseen.

PRAC toteaa, että eftrenonakogi alfaa sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedo

- **Kohta 4.8**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä Immuunijärjestelmä-elinluokkaan yleisyydellä ”tuntematon”:
anafylaktinen sokki

Pakkausseloste

- **Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset**

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): äkillinen, vaikea allerginen reaktio ja hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen sokki).

Käytyään läpi PRAC:n suosituksen lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä yleisistä päätelmistä ja suositusten perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Eftrenonakogi alfaa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että eftrenonakogi alfaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.