**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ALPROLIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ALPROLIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ALPROLIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ALPROLIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ALPROLIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

ALPROLIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons nomināli satur 250 SV cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga (eftrenonacogum alfa).

Pēc sagatavošanas ALPROLIX satur apmēram 250 SV(50 SV/ml) cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga.

ALPROLIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons nomināli satur 500 SV cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga (eftrenonacogum alfa).

Pēc sagatavošanas ALPROLIX satur apmēram 500 SV(100 SV/ml) cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga.

ALPROLIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons nomināli satur 1 000 SV cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga (eftrenonacogum alfa).

Pēc sagatavošanas ALPROLIX satur apmēram 1 000 SV(200 SV/ml) cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga.

ALPROLIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons nomināli satur 2 000 SV cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga (eftrenonacogum alfa).

Pēc sagatavošanas ALPROLIX satur apmēram 2 000 SV(400 SV/ml) cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga.

ALPROLIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons nomināli satur 3 000 SV cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga (eftrenonacogum alfa).

Pēc sagatavošanas ALPROLIX satur apmēram 3 000 SV(600 SV/ml) cilvēka IX koagulācijas faktora (rDNS), alfa eftrenonakoga.

Aktivitāte (SV) tiek noteikta, izmantojot Eiropas Farmakopejas vienas stadijas recēšanas testu. ALPROLIX specifiskā aktivitāte ir 55‑84 SV/mg proteīna.

Alfa eftrenonakogs (rekombinants cilvēka IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns (rFIXFc)) sastāv no 867 aminoskābēm. Izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju, šīs augstas tīrības pakāpes IX faktora zāles ražo cilvēka embrija nieru (*human embryonic kidney*, HEK) šūnās, nepievienojot eksogēnos cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes proteīnus šūnu kultūras apstrādē, attīrīšanā un gatavu zāļu formu ieguvē.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

flakons satur 0,3 mmol (6,4 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: liofilizēts, balts vai gandrīz balts pulveris vai masa.

Šķīdinātājs: dzidrs līdz bezkrāsains šķīdums.

pH: 6,5 līdz 7,5

Osmolalitāte: 255 līdz 345 mOsm/kg

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar B hemofīliju (iedzimtu IX faktora deficītu).

ALPROLIX var lietot visām vecuma grupām.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ir jāveic ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofīlijas ārstēšanā.

Ārstēšanas uzraudzība

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams noteikt IX faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt ievadāmo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Pacientiem var būt individuāli atšķirīga atbildes reakcija uz IX faktoru, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un sasniedzot atšķirīgus atjaunošanās līmeņus. Aprēķinot devu, tiek ņemta vērā ķermeņa masa, sakarā ar to var būt nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar samazinātu vai palielinātu ķermeņa masu. Sevišķi liela apjoma ķirurģisko operāciju gadījumos obligāti jāveic precīza aizstājterapijas uzraudzība, veicot koagulācijas analīzi (IX faktora aktivitātes noteikšanu plazmā).

Izmantojot *in vitro* aktivēta parciālā tromboplastīna laika (aPTL) pamatoto vienas stadijas recēšanas testu, lai noteiktu IX faktora aktivitāti pacientu asins paraugos, IX faktora plazmas aktivitātes rezultātus var būtiski ietekmēt gan aPTL reaģenta veids, gan testam lietotais atskaites standarts. Tas ir svarīgi, it īpaši, ja tiek mainīta laboratorija un/vai testam izmantotais reaģents.

Veicot mērījumus ar vienas stadijas recēšanas testu un izmantojot kaolīna bāzes aPTL reaģentu, visticamāk, aktivitātes līmenis tiks novērtēts par zemu.

Devas

Aizstājterapijas devas un ilgums ir atkarīgs no IX faktora deficīta smaguma pakāpes, asiņošanas vietas un intensitātes un pacienta klīniskā stāvokļa.

Lietoto IX faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības organizācijas (PVO) standartam attiecībā uz IX faktora zālēm. IX faktora aktivitāti plazmā izsaka procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu IX faktoram plazmā).

Vienas rekombinantās IX Fc faktora starptautiskās vienības (SV) aktivitāte ir ekvivalenta IX faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

*Ārstēšana pēc nepieciešamības*

Nepieciešamās rekombinantā IX Fc faktora devas aprēķinā izmantota empīriska atrade, ka IX faktora 1 starptautiskā vienība (SV) uz kg ķermeņa masas palielina IX faktora aktivitāti plazmā par 1% normālās aktivitātes (SV/dl). Nepieciešamo devu nosaka pēc šādas formulas:

Nepieciešamās vienības = ķermeņa masa (kg) × vēlamais IX faktora pieaugums (%) (SV/dl) × {reciproks (apgrieztais lielums) novērotajam atjaunošanās līmenim (SV/kg uz SV/dl)}

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Ja ir nepieciešama atkārtota deva, lai kontrolētu asiņošanu, jāņem vērā ALPROLIX pagarinātais eliminācijas pusperiods (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav paredzēta laika aizkavēšanās līdz maksimālajai aktivitātei.

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem IX faktora aktivitāte nedrīkst būt zemāka par norādīto plazmas aktivitātes līmeni (% no normālā vai SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulu var izmantot, nosakot devas asiņošanas un ķirurģisko operāciju gadījumos:

1. tabula: ALPROLIX devu noteikšana asiņošanas un ķirurģisko operāciju gadījumos

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Asiņošanas smaguma pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids** | **Nepieciešamais IX faktora līmenis (%) (SV/dl)** | **Devu lietošanas biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)** |
| Asiņošana |  |  |
| Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā | 20‑40 | Atkārtot injekciju ik pēc 48 stundām, līdz asiņošanas epizode, par kuru liecina sāpes, tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi. |
| Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma | 30‑60 | Atkārtot injekciju ik pēc 24 līdz 48 stundām, līdz izzūd sāpes un akūta nespēja. |
| Dzīvību apdraudošas asiņošanas | 60‑100 | Atkārtot injekciju ik pēc 8 līdz 24 stundām, līdz bīstamība ir novērsta. |
| Ķirurģiska procedūra |  |  |
| Neliela ķirurģiska procedūra, ieskaitot zobu raušanu | 30‑60 | Atkārtot injekciju pēc 24 stundām pēc nepieciešamības, līdz panākta sadzīšana 1. |
| Liela apjoma ķirurģiska operācija | 80‑100  (pirms un pēc operācijas) | Atkārtot injekciju ik pēc 8 līdz 24 stundām pēc nepieciešamības, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu IX faktora aktivitāti no 30% līdz 60% (SV/dl). |

1 Dažiem pacientiem un atsevišķos apstākļos dozēšanas intervālus var pagarināt līdz 48 stundām (skatīt 5.2 apakšpunktu par farmakokinētiskajiem datiem).

*Profilakse*

Ilgtermiņa asiņošanas profilaksei ieteicamie sākuma režīmi ir vai nu:

* 50 SV/kg reizi nedēļā, pielāgojot devu, pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, vai
* 100 SV/kg reizi 10 dienās, pielāgojot intervālu, pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju. Dažiem pacientiem, kurus izdodas labi kontrolēt ar zāļu lietošanu reizi 10 dienās, var piemērot 14 dienu vai ilgāku intervālu.

Lielākā ieteicamā profilaktiskā deva ir 100 SV/kg.

*Gados vecāku cilvēku populācija*

Pieredze zāļu lietošanai pacientiem ≥65 gadiem ir ierobežota.

*Pediatriskā populācija*

Bērniem, vecumā līdz 12 gadiem, var būt nepieciešamas lielākas devas vai īsāki devu intervāli un ieteicamā sākuma deva ir 50‑60 SV/kg ik pēc 7 dienām. Pusaudžiem vecumā no 12 gadiem ieteicamās devas neatšķiras no pieaugušo devām. Skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu.

Lielākā ieteicamā profilaktiskā deva ir 100 SV/kg.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Ja ievadīšanu veic pats pacients vai aprūpētājs, nepieciešama atbilstoša apmācība.

ALPROLIX jāievada intravenozi vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums jāpielāgo pacienta pašsajūtai, un tas nedrīkst pārsniegt 10 ml/min.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Pēc ALPROLIX lietošanas saņemti ziņojumi par alerģiskām paaugstinātas jutības reakcijām. Pacientiem jādara zināms, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsazinās ar ārstu. Pacienti ir jāinformē par agrīnām paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm, ieskaitot nātreni, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāievēro šoka standarta ārstēšanas principi.

Inhibitori

Pēc atkārtotas ārstēšanas ar cilvēka IX koagulācijas faktora zālēm pacienti jākontrolē attiecībā uz neitralizējošo antivielu (inhibitoru) attīstību, kuras mēra *Bethesda* vienībās (BV), izmantojot atbilstošu bioloģisku pārbaudi.

Literatūrā ir ziņojumi, kas norāda uz saistību starp IX faktora inhibitoriem un alerģiskām reakcijām. Tāpēc alerģisku reakciju gadījumos pacientiem jāpārbauda inhibitora klātbūtne. Jāņem vērā, ka pacientiem ar IX faktora inhibitoriem, turpmāk ievadot IX faktoru, ir paaugstināts anafilakses risks.

IX faktora zāļu izraisīto alerģisko reakciju riska dēļ pirmās IX faktora ievadīšanas reizes atbilstoši ārstējošā ārsta vērtējumam jāveic medicīniskā uzraudzībā, lai alerģisku reakciju gadījumā tiktu nodrošināta pienācīga medicīniska aprūpe.

Trombembolija

IX faktora zāļu trombotisko komplikāciju potenciālā riska dēļ, ievadot šīs zāles pacientiem ar aknu slimībām, pacientiem pēcoperācijas periodā, jaundzimušajiem vai pacientiem ar trombotisku traucējumu vai diseminētas intravaskulāras koagulācijas (DIK) risku, jāuzsāk iespējamo agrīno trombotisko un patēriņa koagulopātijas simptomu rašanās klīniska uzraudzība ar atbilstošu bioloģisku pārbaudi. Ieguvums no ārstēšanas ar ALPROLIX šajās situācijās jāizsver attiecībā pret šo komplikāciju risku.

Kardiovaskulāri notikumi

Pacientiem ar pastāvošiem kardiovaskulārā riska faktoriem aizstājterapija ar IX faktora zālēm var paaugstināt kardiovaskulāro risku.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

Ar palīgvielām saistītie apsvērumi

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ārstējot ar vairākiem flakoniem, jāņem vērā kopējais nātrija saturs.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav saņemti ziņojumi par ALPROLIX mijiedarbību ar citām zālēm. Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem par ALPROLIX ietekmi uz reproduktivitāti nav veikti. Veikts pētījums par placentas barjeras šķērsošanu pelēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā reto B hemofīlijas sastopamību sievietēm, dati par IX faktora lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā nav pieejami. Tādēļ grūtniecības un barošanas ar krūti laikā IX faktors jālieto tikai tad, ja tas ir nepārprotami indicēts.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem par ALPROLIX ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ALPROLIX neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas (kas var ietvert angioedēmu, dedzinošu un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, karstuma viļņus, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūtīs, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) tiek novērotas reti un dažos gadījumos var progresēt līdz nopietnai anafilaktiskai reakcijai (ieskaitot šoku). Dažos gadījumos šīs reakcijas progresēja līdz smagai anafilaksei un laika ziņā radās ciešā saistībā ar IX faktora inhibitoru attīstību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ir ziņots par nefrotisko sindromu pēc imūnās tolerances indukcijas uzsākšanas B hemofīlijas pacientiem ar IX faktora inhibitoriem un alerģisku reakciju anamnēzē.

Pacientiem ar B hemofīliju var izveidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori) pret IX faktoru. Šādu inhibitoru veidošanās var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofīlijas centru.

Pēc zemākas tīrības pakāpes IX faktora zāļu ievadīšanas pastāv potenciāls trombembolisku epizožu risks. Zemas tīrības pakāpes IX faktora zāļu lietošana ir saistīta ar miokarda infarkta, diseminētas intravaskulāras koagulācijas, vēnu trombozes un plaušu embolijas gadījumiem. Augstas tīrības pakāpes IX faktora zāļu lietošana ir reti saistīta ar trombemboliskām komplikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Iepriekš ārstēti pacienti (IeĀP): kopumā tika novēroti 153 pacienti ar smagu B hemofīliju III fāzes klīniskajos pētījumos un pētījuma pagarinājumā. Nevēlami notikumi tika novēroti kopā 561 pacientgadu. Kopējais dienu skaits, kad pacienti bija pakļauti zāļu iedarbībai, bija 26 106, un mediānais dienu skaits pacientam bija 165 (intervālā 1 līdz 528).

Iepriekš neārstēti pacienti (IeNP): kopumā tika novēroti 33 pacienti ar smagu B hemofīliju vienā klīniskajā pētījumā. Nevēlami notikumi tika novēroti kopā 57,51 pacientgadu. Kopējais dienu skaits, kad pacienti bija pakļauti zāļu iedarbībai, bija 2233, un mediānais dienu skaits pacientam bija 76 (intervālā 1 līdz 137).

Tālāk sniegtā 2. tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētais termins).

Biežums ir norādīts saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Tabulā uzskaitītas klīniskajos pētījumos ziņotās un pēcreģistrācijas periodā atklātās nevēlamās blakusparādības.

2. tabula: par ALPROLIX ziņotās nevēlamās blakusparādības

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija** | **Nevēlamās blakusparādības** | **Biežuma kategorija** |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | IX faktora inhibīcija | Bieži1 |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Paaugstināta jutība  Anafilaktiska reakcija | Bieži1  Nav zināmi |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Samazināta apetīte | Retāk |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes  Reibonis  Disgeizija | Bieži  Retāk  Retāk |
| Sirds funkcijas traucējumi | Sirdsklauves | Retāk |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | Hipotensija | Retāk |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Parestēzija mutes dobumā  Slikta elpa | Bieži  Retāk |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | Obstruktīva uropātija  Hematūrija  Nieru kolikas | Bieži  Retāk  Retāk |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Eritēma injekcijas vietā  Nogurums  Sāpes infūzijas vietā | Bieži  Retāk  Retāk |

1 Biežums balstīts uz sastopamību IeNP pētījumā. Gan IX faktora inhibīcijas, gan paaugstinātas jutības notikumi tika novēroti vienā IeNP, IV pētījumā. Skatīt apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visā klīnisko pētījumu programmā vienam pacientam (iepriekš neārstētam) IV pētījumā izveidojās zems IX faktora inhibitora titrs, kas saistīts ar paaugstinātu jutību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas pieredze norāda uz IX faktora inhibitoru veidošanos un paaugstinātu jutību (tai skaitā anafilaksi).

Pediatriskā populācija

Bērniem novēroto nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe paredzama tāda pati kā pieaugušajiem. Blakusparādību smagumu un vecuma raksturojumu skatīt drošuma datu bāzes datos par bērniem 5.1. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Nav raksturota tādu ALPROLIX devu iedarbība, kas ir lielākas par ieteiktajām.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, asins koagulācijas IX faktors, ATĶ kods: B02BD04

Darbības mehānisms

IX faktors ir vienas ķēdes glikoproteīns ar apmēram 55 000 daltonu molekulmasu. Tas ir K vitamīna atkarīgs koagulācijas faktors. IX faktoru aktivē faktors XIa iekšējā koagulācijas lokā un VII faktora/audu faktora komplekss ārējā lokā. Aktivēts IX faktors kombinācijā ar aktivētu VIII faktoru aktivē X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Pēc tam trombīns pārvērš fibrinogēnu fibrīnā, un var veidoties asins receklis.

B hemofīlija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta IX faktora līmeņa dēļ, izpaužas ar spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos un var rasties gan spontāni, gan nelaimes gadījumā vai ķirurģiskas traumas rezultātā. Izmantojot aizstājterapiju, tiek paaugstināts IX faktora līmenis plazmā, ļaujot īslaicīgi koriģēt IX faktora deficītu un asiņošanas tendences.

ALPROLIX (alfa eftrenonakogs) ir ilgstošas darbības, pilnībā rekombinants fūzijas proteīns, kas sastāv no cilvēka IX koagulācijas faktora, kas kovalenti piesaistīts cilvēka imūnglobulīna G1 Fc domēnam un ko iegūst, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Cilvēka imūnglobulīna G1 Fc reģions saistās ar neonatālo Fc receptoru. Šis receptors ekspresējas dzīves laikā kā daļa no dabiskā signālu pārneses ceļa, kas aizsargā imūnglobulīnus no degradācijas lizosomās, cikliski atgriežot šos proteīnus atpakaļ cirkulācijā un tādējādi pagarinot to plazmas eliminācijas pusperiodu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ALPROLIX drošums, efektivitāte un farmakokinētika tika vērtēta 2 multinacionālos, atklātos, pivotālos pētījumos iepriekš ārstētiem pacientiem (IeĀP); 3. fāzes pētījums pieaugušajiem un pusaudžiem, norādīts kā I pētījums, un 3. fāzes pētījums pediatriskajā populācijā, norādīts kā II pētījums (skatīt apakšpunktu „Pediatriskā populācija”). ALPROLIX drošums un efektivitāte tika vērtēta arī iepriekš neārstētiem pacientiem (IeNP) ar smagu B hemofīliju (IV pētījums), skatīt apakšpunktu „Pediatriskā populācija”.

I pētījumā 2 profilaktiskās ārstēšanas režīmu (fiksēts iknedēļas intervāls ar devu 50 SV/kg un individualizēts intervāls ar 100 SV/kg, sākot ik pēc 10 dienām) efektivitāte tika salīdzināta ar ārstēšanu pēc nepieciešamības. Pētījumā kopumā piedalījās 123 iepriekš ārstēti vīriešu dzimuma pacienti (vecumā no 12 līdz 71 gadam) ar smagu B hemofīliju (≤2% endogēnā FIX aktivitāte). Visi pacienti saņēma ārstēšanu ar ALPROLIX un tika apsekoti līdz 77 nedēļām.

No 123 pacientiem, kuri pabeidza I pētījumu, 93 tika iesaistīti III pētījumā (pētījuma pagarinājums) ar mediāno kopējo apsekojuma laiku 6,5 gadi.

Jāatzīmē, ka asiņošanas biežums gadā (*Annualised Bleeding Rate*, ABR) nav salīdzināms starp dažādu faktoru koncentrātiem un dažādiem klīniskajiem pētījumiem.

*Fiksētu intervālu iknedēļas un individualizētā profilakse*

Mediānā iknedēļas deva I pētījumā pacientiem fiksētajā iknedēļas grupā bija 45,17 SV/kg (starpkvartiļu diapazons (*interquartile range*, IQR) 38,1‑53,7). Attiecīgais mediānais ABR efektivitātes vērtējumam piemērotiem pacientiem bija 2,95 (IQR: 1,01‑4,35), un tas palika līdzīgs visā III pētījumā (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). III pētījumā mediānais spontānas locītavu asiņošanas gadījumu skaits bija 0,38 (IQR: 0,00-1,43).

Pacientiem, kuri tika iekļauti individualizētu intervālu grupā, mediānais dozēšanas intervāls I pētījumā bija 12,53 dienas (IQR: 10,4‑13,4). Attiecīgais mediānais ABR bija 1,38 (IQR: 0,00-3,43), un tas palika līdzīgs visā III pētījumā (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Salīdzinot ar I pētījumu, abiem profilakses režīmiem III pētījumā (pētījuma pagarinājums) dozēšanas intervāli un faktoru patēriņš palika līdzīgi.

Asiņošanas epizodes netika novērotas 42% pacientu individualizētās profilakses grupā un 23,0% pacientu iknedēļas profilakses grupā. Individualizētās profilakses grupā novēroja zemāku pacientu īpatsvaru ar ≥1 mērķa locītavu sākotnējā stāvoklī nekā iknedēļas profilakses grupā (attiecīgi 27,6% un 57,1%).

*Asiņošanas ārstēšana*

No 636 asiņošanas notikumiem I pētījuma laikā 90,4% izdevās kontrolēt ar 1 injekciju un kopumā 97,3% asiņošanas notikumu tika kontrolēti ar 2 vai mazāk injekcijām. Mediānā caurmēra deva vienai injekcijai asiņošanas epizodes ārstēšanai bija 46,07 (IQR: 32,86‑57,03) SV/kg. Mediānā kopējā deva asiņošanas epizodes ārstēšanai bija 51,47 SV/kg (IQR: 35,21‑61,73) iknedēļas profilakses grupā, 49,62 SV/kg (IQR: 35,71‑94,82) individualizētās profilakses grupā un 46,58 SV/kg (IQR: 33,33‑59,41) grupā ar ārstēšanu pēc nepieciešamības.

*Perioperatīvā aprūpe (ķirurģiskās ārstēšanas profilakse)*

Kopumā 35 liela apjoma ķirurģiskās procedūras tika veiktas un novērtētas 22 pacientiem (21 pieaugušajam un pusaudzim, un 1 bērnam vecumā līdz <12 gadiem) I pētījumā un III pētījumā. No 35 liela apjoma ķirurģiskajām procedūrām 28 ķirurģiskajās procedūrās (80,0%) bija nepieciešama viena pirmsoperācijas deva, lai uzturētu hemostāzi operācijas laikā. Mediānā caurmēra deva vienai injekcijai, lai uzturētu hemostāzi operācijas laikā, bija 94,7 SV/kg (diapazons: 49 līdz 152 SV/kg). Kopējā deva operācijas dienā bija no 49 līdz 341 SV/kg, un kopējā deva 14 dienu perioperatīvā periodā bija diapazonā no 60 līdz 1947 SV/kg.

Hemostatiskā atbildreakcija 100% liela apjoma ķirurģiskajās procedūrās tika novērtēta kā izcila vai laba.

Pediatriskā populācija

II pētījumā piedalījās kopumā 30 iepriekš ārstēti vīriešu dzimuma pediatriskās populācijas pacienti ar smagu B hemofīliju (≤2% endogēnā FIX aktivitāte). Pacienti bija vecumā līdz 12 gadiem (15 bija jaunāki par <6 gadiem, un 15 bija vecumā no 6 līdz <12 gadiem). Visi pacienti saņēma ārstēšanu ar ALPROLIX un tika apsekoti līdz 52 nedēļām.

Visi 30 pacienti tika ārstēti ar ALPROLIX profilaktisku devu režīmā, sākot ar 50‑60 SV/kg ik pēc 7 dienām, tad pielāgojot devu līdz maksimāli 100 SV/kg un dozēšanas intervālu līdz minimāli reizi nedēļā un maksimāli divas reizes nedēļā. No II pētījumu pabeigušajiem 30 pacientiem 27 reģistrējās III pētījumā (pētījuma pagarinājums). II+III pētījuma mediānais laiks bija 2,88 gadi, un mediānais zāļu iedarbības dienu skaits bija 166.

IV pētījumā piedalījās 33 iepriekš neārstēti pediatriskās populācijas pacienti (IeNP) ar smagu B hemofīliju (≤2% endogēnā FIX aktivitāte). Mediānais vecums iesaistoties pētījumā bija 0,6 gadi (diapazons no 0,08 līdz 2 gadiem); 78,8% pacientu bija jaunāki par 1 gadu. Kopējais mediānais ALPROLIX lietošanas nedēļu skaits bija 83,01 (diapazons no 6,7 līdz 226,7 nedēļām), un kopējais mediānais zāļu iedarbības dienu skaits bija 76 dienas (diapazons no 1 līdz 137 dienām).

*Individualizētais profilakses režīms*

II pētījumā ALPROLIX mediānā vidējā iknedēļas deva bija 59,40 SV/kg (starpkvartiļu diapazons no 52,95 līdz 64,78 SV/kg) pacientiem vecumā līdz <6 gadiem, un 57,78 SV/kg (starpkvartiļu diapazons no 51,67 līdz 65,01 SV/kg) pacientiem vecumā no 6 līdz <12 gadiem. Mediānais dozēšanas intervāls kopumā bija 6,99 dienas (starpkvartiļu diapazons no 6,94 līdz 7,03) bez atšķirības mediānajā dozēšanas intervālā starp vecuma kohortām. Izņemot vienu pacientu, kura pēdējā parakstītā deva bija 100 SV/kg ik pēc 5 dienām, pārējo 29 pacientu pēdējās parakstītās devas bija līdz 70 SV/kg ik pēc 7 dienām. Asiņošanas epizodes netika novērotas 33% pediatriskās populācijas pacientu. Salīdzinot ar II pētījumu, III pētījumā dozēšanas intervāli un faktoru patēriņš palika līdzīgi.

Mediānais asiņošanas biežums gadā efektivitātes vērtējumam piemērotiem pacientiem vecumā līdz <12 gadiem II pētījumā bija 1,97 (starpkvartiļu diapazons 0,00 līdz 3,13), un tas palika līdzīgs visā III pētījuma laikā (pētījuma pagarinājums).

IeNP (IV pētījums) ALPROLIX mediānā vidējā iknedēļas deva bija 57,96 SV/kg (starpkvartiļu diapazons no 52,45 līdz 65,06 SV/kg) un mediānais vidējais dozēšanas intervāls bija 7 dienas (starpkvartiļu diapazons no 6,95 līdz 7,12 dienām). Dozēšanas intervāli un faktoru patēriņš IV pētījumā bija līdzīgi II un III pētījumam. No IeNP, kuri saņēma profilaktisku ārstēšanu, 8 (28,6%) pacientiem netika novērotas asiņošanas epizodes. Profilaktiskās terapijas shēmā kopējais mediānais ABR pacientiem bija 1,24 (starpkvartiļu diapazons no 0,0 līdz 2,49).

*Asiņošanas epizožu ārstēšana*

No 60 asiņošanas notikumiem II pētījuma laikā 75% izdevās to kontrolēt ar 1 injekciju un kopumā 91,7% asiņošanas gadījumu tika kontrolēti ar 2 vai mazāk injekcijām. Mediānā deva vienai injekcijai asiņošanas epizodes ārstēšanai bija 63,51 (starpkvartiļu diapazons 48,92 līdz 99,44) SV/kg. Mediānā kopējā deva asiņošanas epizodes ārstēšanai bija 68,22 SV/kg (starpkvartiļu diapazons 50,89 līdz 126,19).

No 58 asiņošanas gadījumiem, kas tika novēroti IeNP, kuri saņēma profilaktisku ārstēšanu IV pētījumā, 87,9% tika kontrolēti ar 1 injekciju, un kopumā 96,6% asiņošanas epizožu tika kontrolētas ar 2 vai mazāk injekcijām. Mediānā vidējā deva vienā injekcijā, lai ārstētu asiņošanas epizodi, bija 71,92 SV/kg (starpkvartiļu diapazons no 52,45 līdz 100,81 SV/kg). Mediānā kopējā deva asiņošanas epizodes ārstēšanai bija 78,74 SV/kg (starpkvartiļu diapazons no 53,57 līdz 104,90 SV/kg).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Visi ALPROLIX farmakokinētiskie pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu B hemofīliju. Šajā apakšpunktā norādītie dati tika iegūti ar vienas stadijas recēšanas testu ar silīcija bāzes aPTT reaģentu, kalibrētu saskaņā ar IX faktora plazmas standartiem.

Farmakokinētiskās īpašības tika vērtētas 22 pacientiem (≥19 gadu vecumā), kuri saņēma ALPROLIX (rFIXFc). Pēc vismaz 120 stundu (5 dienu) izskalošanas perioda pacienti saņēma vienu 50 SV/kg devu. Farmakokinētisko datu paraugi tika paņemti pirms devas lietošanas un pēc tam 11 laika punktos līdz 240 stundām (10 dienām) pēc devas. Nediferencētās analīzes farmakokinētiskie rādītāji pēc ALPROLIX 50 SV/kg devas ir norādīti 3. tabulā.

3. tabula: ALPROLIX farmakokinētiskie rādītāji (50 SV/kg deva)

|  |  |
| --- | --- |
| **Farmakokinētiskie rādītāji1** | **ALPROLIX**  **(95% TI)** |
| N=22 |
| Pakāpeniska atjaunošanās (SV/dl uz SV/kg) | 0,92 (0,77‑1,10) |
| AUC/deva  (SV\*h/dl uz SV/kg) | 31,58  (28,46‑35,05) |
| Cmax (SV/dl) | 46,10  (38,56‑55,11) |
| Cl (ml/h/kg) | 3,17  (2,85‑3,51) |
| t½ (h) | 77,60  (70,05‑85,95) |
| t½α (h)2 | 5,03 (3,20‑7,89) |
| t½β (h)2 | 82,12 (71,39‑94,46) |
| MRT (h) | 95,82  (88,44‑106,21) |
| Vss (ml/kg) | 303,4  (275,1‑334,6) |
| Laiks līdz 1% (dienās)2 | 11,22  (10,20‑12,35) |

1 Farmakokinētiskie rādītāji ir norādīti, aprēķinot vidējo ģeometrisko (95% TI)

2 Šie farmakokinētiskie rādītāji ir iegūti ar nediferencēto analīzi

**Saīsinājumi:** TI = ticamības intervāls; Cmax= maksimālā aktivitāte; AUC = laukums zem FIX aktivitātes laika līknes; t½α = izkliedes pusperiods; t½β = eliminācijas pusperiods;t½= terminālais eliminācijas pusperiods; Cl = klīrenss; Vss = izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā; MRT (*mean residence time*) = vidējais saglabāšanās laiks.

Eliminācijas pusperiodu (82 stundas) ietekmē Fc reģions, kam dzīvnieku modeļos pierādīja dalību signālu pārneses ceļā caur neonatālo Fc receptoru.

Populācijas farmakokinētiskais modelis tika izveidots, pamatojoties uz FIX aktivitātes datiem trijos klīniskajos pētījumos par 161 pacientu visās vecuma grupās (2‑76 gadu vecumā) un ar ķermeņa masu no 12,5 kg līdz 186,7 kg (12 pacienti 1./2.a fāzes pētījumā, 123 pacienti I pētījumā un 26 pacienti II pētījumā). Aprēķinātais alfa eftrenonakoga CL (klīrenss) pieaugušam cilvēkam ar 70 kg ķermeņa masu ir 2,30 dl/h un izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā attiecīgi ir 194,8 dl. Novērotā vidējā (SD) aktivitātes laika profils pēc vienas ALPROLIX devas pacientiem ar smagu B hemofīliju norādīts tālāk (skatīt 4. tabulu).

4. tabula: Novērotā vidējā (SD) FIX aktivitāte [SV/dl] pēc vienas ALPROLIX1 (rFIXFc) devas pacientiem vecumā no ≥12 gadiem

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Deva (SV/kg)** | **10 minūtes** | **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) | NP |
| **100** | 112  (24) | NP | 77,1  (12,8) | NP | 36,7  (8,0) | 21,8  (4,8) | 10,1  (2,6) | NP | 4,81  (1,67) | NP | 2,86  (0,98) | 2,30  (0,94) |

1 Skatīt 4.2. apakšpunktu; NP: nav pieejams

Pediatriskā populācija

ALPROLIX farmakokinētiskie rādītāji tika noteikti pusaudžiem I pētījumā (farmakokinētisko datu paraugi tika paņemti pirms devas ievadīšanas un vairākos laika punktos līdz 336 stundām (14 dienām) pēc devas) un bērniem II pētījumā (farmakokinētisko datu paraugi tika paņemti pirms devas lietošanas un 7 laika punktos līdz 168 stundām (7 dienām) pēc devas). 5. tabulā parādīti farmakokinētiskie rādītāji, kas aprēķināti no datiem par pediatrisko populāciju, 35 pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

5. tabula: ALPROLIX (rFIXFc) FK parametru salīdzinājums pēc vecuma kategorijām

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **FK parameteri1** | **II pētījums** | | **I pētījums** |
| **<6 gadi**  **(2; 4)** | **6 līdz <12 gadi**  **(6; 10)** | **12 līdz <18 gadi**  **(12; 17)** |
| **N = 11** | **N = 13** | **N = 11** |
| **IR**  **(SV/dl per SV/kg)** | 0,5989 (0,5152; 0,6752) | 0,7170 (0,6115; 0,8407) | 0,8470 (0,6767; 1,0600) |
| **AUC/deva**  **(SV\*h/dl uz SV/kg)** | 22,71 (20,32; 25,38) | 28,53 (24,47; 33,27) | 29,50 (25,13; 34,63) |
| **t**½ **(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) |
| **Vss (ml/kg)** | 365,1 (316,2; 421,6) | 289,0 (236,7; 352,9) | 316,8 (267,4; 375,5) |
| 1 FK rādītāji, kas iegūti ar nediferencēto analīzi, ir norādīti, aprēķinot vidējo ģeometrisko (95% TI)  **Saīsinājumi:** TI = ticamības intervāls; IR = pakāpeniska atjaunošanās; AUC = laukums zem FIX aktivitātes laika līknes; t½= terminālais eliminācijas pusperiods; MRT (*mean residence time*) = vidējais saglabāšanās laiks; CL = klīrenss; Vss = izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā | | | |

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par trombogenitātes testu trušiem (Veslera hemostāzes modelis) un atkārtotu devu toksicitāti (kas ietvēra lokālas toksicitātes, tēviņu reproduktīvo orgānu un elektrokardiogrāfisko parametru vērtējumu) žurkām un pērtiķiem neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi par iespējamu genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un embriofetālo attīstību nav veikti. Placentas šķērsošanas pētījumā ar pelēm pierādīts, ka alfa eftrenonakogs (rFIXFc) šķērso placentu nelielā daudzumā.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Pulveris

Saharoze

Histidīns

Mannīts

Polisorbāts 20

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Šķīdinātājs

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Lietot tikai iepakojumā iekļauto infūzijas komplektu, jo IX koagulācijas faktors var adsorbēties uz dažu injekciju sistēmu iekšējās virsmas, un ārstēšana var būt neveiksmīga.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons:

4 gadi

Uzglabāšanas laikā zāles drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja, jānorāda uz kastītes. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti.Zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona, vai sešus mēnešus pēc kastītes izņemšanas no ledusskapja, atkarībā no tā, kurš datums ir vispirms.

Pēc sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 6 stundas, ja uzglabā istabas temperatūrā (līdz 30°C). Ja šķīdumu neizlieto 6 stundu laikā, tas jāiznīcina. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas. Ja zāles neizlieto nekavējoties, atbildību par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai uzņemas lietotājs. Sargāt no tiešas saules gaismas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C‑8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai**

Katra iepakojuma saturs:

* pulveris I klases stikla flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni;
* 5 ml šķīdinātāja I klases stikla pilnšļircē ar virzuļa tipa brombutilgumijas aizbāzni;
* virzuļa stienis;
* sterils flakona adapteris šķīduma sagatavošanai;
* sterils infūzijas komplekts;
* spirta salvete(s);
* plāksteris(-i);
* marles tampons(-i).

Iepakojumā 1 komplekts.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Katrā flakonā iepildītais pulveris injekcijām jāsagatavo, izmantojot iepakojumam pievienoto pilnšļirci ar šķīdinātāju (nātrija hlorīda šķīdumu) un sterilo flakona adapteri šķīduma sagatavošanai.

Flakons saudzīgi jāgroza, lai izšķīstu viss pulveris.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam un bezkrāsainam. Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jānovērtē, lai pārbaudītu, vai tajā nav redzamas daļiņas un krāsas pārmaiņas. Nelietot šķīdumus, kas ir duļķaini vai ar redzamām daļiņām.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Tālāk aprakstīta procedūra ALPROLIX sagatavošanai un ievadīšanai.

ALPROLIX ievada ar intravenozu (i.v.) injekciju, pēc tam, kad pulveris injekcijām ir izšķīdināts šķīdinātājā, kas atrodas pilnšļircē. ALPROLIX iepakojums satur:



A) 1 flakons ar pulveri  
B) 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē  
C) 1 virzuļa stienis   
D) 1 flakona adapteris  
E) 1 infūzijas komplekts  
F) 2 spirta salvetes  
G) 2 plāksteri  
H) 1 marles tampons

ALPROLIX nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem injekciju vai infūziju šķīdumiem.

Pirms iepakojuma atvēršanas nomazgājiet rokas

**Sagatavošana:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Pārbaudiet nosaukumu un stiprumu uz iepakojuma, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizās zāles. Pārbaudiet derīguma termiņu uz ALPROLIX kastītes. Nelietot, ja zāļu derīguma termiņš ir beidzies. | |
| 2. Ja ALPROLIX ir uzglabāts ledusskapī, ļaujiet ALPROLIX flakonam (A) un šļircei ar šķīdinātāju (B) pirms lietošanas sasniegt istabas temperatūru. Nelietojiet ārējos siltuma avotus. | |
| 3. Novietojiet flakonu uz tīras līdzenas virsmas. Noņemiet plastmasas paceļamo vāciņu no flakona. |  |
| 4. Noslaukiet flakona virsmu ar vienu no spirta salvetēm (F), kas atrodamas iepakojumā, un ļaujiet nožūt. Pēc noslaucīšanas nepieskarieties flakona virsmai un neļaujiet tai pieskarties citiem. |  |
| 5. Noplēsiet papīra aizsardzības vāku no caurspīdīgā plastmasas flakona adaptera (D). Neizņemiet adapteri no aizsargvāciņa. Nepieskarieties flakona adaptera iekšpusei. | |
| 6. Novietojiet flakonu uz līdzenas virsmas. Turiet flakona adapteri aizsargvāciņā un novietojiet to taisnā leņķī pār flakona virsmu. Stingri spiediet uz leju, līdz adapteris nofiksējas vietā uz flakona virsmas un adaptera smaile iekļūst flakona aizbāznī. |  |
| 7. Pievienojiet virzuļa stieni (C) šķīdinātāja šļircei, ievietojot virzuļa stieņa galu šļirces virzuļa atverē. Stingri grieziet virzuļa stieni pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz tas ir droši novietojies šļirces virzulī. |  |
| 8. Nolauziet balto plastmasas aizsargvāciņu no šķīdinātāja šļirces, noliecot perforāciju vāciņu, līdz tas ar klikšķi nonāk nost. Nolieciet vāciņu malā, vērstu uz leju, uz līdzenas virsmas. Nepieskarieties vāciņa iekšpusei vai adatas galam. |  |
| 9. Noņemiet aizsargvāciņu no adaptera un izmetiet. |  |
| 10. Pievienojiet šķīdinātāja šļirci flakona adapterim, ievietojot šļirces galu adaptera atvērumā. Stingri piespiediet un grieziet šļirci pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz tā ir droši pievienota. |  |
| 11. Lēnām spiediet virzuļa stieni, lai injicētu visu šķīdinātāju ALPROLIX flakonā. |  |
| 12. Kamēr šļirce joprojām ir pievienota adapterim un virzuļa stienis nospiests, saudzīgi groziet flakonu, līdz pulveris ir izšķīdis.  Nekratīt. |  |
| 13. Galīgais šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam (lāsmojošam) un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas. | |
| 14. Nodrošinot, ka šļirces virzuļa stienis joprojām ir pilnībā nospiests, apgrieziet flakonu. Lēnām velciet virzuļa stieni, lai atvilktu atpakaļ visu šķīdumu caur flakona adapteri šļircē.  Piezīme: ja lietojat vairāk nekā vienu ALPROLIX flakonu vienai injekcijai, katrs flakons jāsagatavo atsevišķi atbilstoši iepriekš sniegtajiem norādījumiem (1. līdz 13. darbība) un šķīdinātāja šļirce jānoņem, atstājot flakona adapteri vietā. Iespējams izmantot vienu lielu Luer šļirci, lai atvilktu sagatavoto saturu no katra atsevišķā flakona. |  |
| 15. Atvienojiet šļirci no flakona adaptera, saudzīgi pavelkot un pagriežot flakonu pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. |  |
| 16. Iznīciniet flakonu un adapteri.  Piezīme: ja šķīdums netiek izmantots nekavējoties, šļirces vāciņš rūpīgi jāatliek atpakaļ šļirces galā. Nepieskarieties šļirces galam vai vāciņa iekšpusei.  Pēc sagatavošanas ALPROLIX var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 6 stundām pirms ievadīšanas. Pēc šī laika sagatavotais ALPROLIX ir jāiznīcina. Sargāt no tiešas saules gaismas. | |

**Ievadīšana (intravenozā injekcija):**

ALPROLIX jāievada, izmantojot šajā iepakojumā atrodamo infūzijas komplektu (E).

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Atveriet infūzijas komplekta iepakojumu un noņemiet vāciņu no caurulītes gala. Pievienojiet šļirci ar sagatavoto ALPROLIX šķīdumu infūzijas komplekta caurulītes galā, pagriežot pulksteņrādītāju kustības virzienā. |  |
| 2. Ja nepieciešams, uzlieciet žņaugu un sagatavojiet injekcijas vietu, rūpīgi noslaukot ādu ar otru spirta salveti, kas atrodama iepakojumā. | |
| 3. Izvadiet gaisu no infūzijas komplekta caurulītes, lēnām nospiežot uz virzuļa stieņa, līdz šķidrums ir sasniedzis infūzijas komplekta adatu. Nespiediet šķīdumu caur adatu. Noņemiet caurspīdīgo plastmasas aizsargapvalku no adatas. | |
| 4. Ieduriet infūzijas komplekta adatu vēnā, kā norādījis ārsts vai medmāsa, un noņemiet žņaugu. Ja vēlaties, varat izmantot kādu no plāksteriem (G), kas atrodami iepakojumā, lai nostiprinātu adatas plastmasas spārnus injekcijas vietā. Sagatavotās zāles jāinjicē intravenozi vairāku minūšu laikā. Jūsu ārsts var mainīt ieteikto injekcijas ātrumu, lai uzlabotu Jūsu labsajūtu. | |
| 5. Pēc injekcijas pabeigšanas un adatas noņemšanas Jums ir jāatliec atpakaļ adatas aizsargs un jānovieto pār adatu. |  |
| 6. Lūdzu, likvidējiet izlietoto adatu, neizlietoto šķīdumu, šļirci un tukšo flakonu drošā veidā piemērotā medicīnisko atkritumu tvertnē, jo, ja šie materiāli netiek atbilstoši likvidēti, tie var ievainot citus. Aprīkojumu atkārtoti neizmantot. | |

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 12. maijā

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**II PIELIKUMS**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Biogen Inc

5000 Davis Drive

Research Triangle Park

North Carolina

27709-4627

Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Strandbergsgatan 49

11276 Stockholm

Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ALPROLIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

eftrenonacogum alfa (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Pulveris: 250 SV alfa eftrenonakoga (apm. 50 SV/ml pēc sagatavošanas),

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

saharoze, histidīns, mannīts, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds un sālsskābe

Šķīdinātājs:

nātrija hlorīds, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs: 1 pulvera flakons, 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris, 1 infūzijas komplekts, 2 spirta salvetes, 2 plāksteri un 1 marles tampons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Apmācības video par to, kā sagatavot un ievadīt ALPROLIX, ir pieejams, skenējot QR kodu ar viedtālruni vai tīmeklī:

Iekļaujamais QR kods+ [http://www.alprolix-instructions.com](http://www.alprolix-instructions.com/)

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

Izmantojiet 6 stundu laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1098/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ALPROLIX 250

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ALPROLIX 250 SV pulveris injekcijām

eftrenonacogum alfa

Rekombinants IX koagulācijas faktors

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 SV

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ALPROLIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

eftrenonacogum alfa (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Pulveris: 500 SV alfa eftrenonakoga (apm. 100 SV/ml pēc sagatavošanas),

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

saharoze, histidīns, mannīts, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds un sālsskābe

Šķīdinātājs:

nātrija hlorīds, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs: 1 pulvera flakons, 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris, 1 infūzijas komplekts, 2 spirta salvetes, 2 plāksteri un 1 marles tampons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Apmācības video par to, kā sagatavot un ievadīt ALPROLIX, ir pieejams, skenējot QR kodu ar viedtālruni vai tīmeklī:

Iekļaujamais QR kods+ [http://www.alprolix-instructions.com](http://www.alprolix-instructions.com/)

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

Izmantojiet 6 stundu laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1098/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ALPROLIX 500

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ALPROLIX 500 SV pulveris injekcijām

eftrenonacogum alfa

Rekombinants IX koagulācijas faktors

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 SV

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ALPROLIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

eftrenonacogum alfa (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Pulveris: 1000 SV alfa eftrenonakoga (apm. 200 SV/ml pēc sagatavošanas),

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

saharoze, histidīns, mannīts, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds un sālsskābe

Šķīdinātājs:

nātrija hlorīds, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs: 1 pulvera flakons, 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris, 1 infūzijas komplekts, 2 spirta salvetes, 2 plāksteri un 1 marles tampons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Apmācības video par to, kā sagatavot un ievadīt ALPROLIX, ir pieejams, skenējot QR kodu ar viedtālruni vai tīmeklī:

Iekļaujamais QR kods+ [http://www.alprolix-instructions.com](http://www.alprolix-instructions.com/)

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

Izmantojiet 6 stundu laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1098/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ALPROLIX 1000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ALPROLIX 1000 SV pulveris injekcijām

eftrenonacogum alfa

Rekombinants IX koagulācijas faktors

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1000 SV

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ALPROLIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

eftrenonacogum alfa (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Pulveris: 2000 SV alfa eftrenonakoga (apm. 400 SV/ml pēc sagatavošanas),

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

saharoze, histidīns, mannīts, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds un sālsskābe

Šķīdinātājs:

nātrija hlorīds, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs: 1 pulvera flakons, 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris, 1 infūzijas komplekts, 2 spirta salvetes, 2 plāksteri un 1 marles tampons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Apmācības video par to, kā sagatavot un ievadīt ALPROLIX, ir pieejams, skenējot QR kodu ar viedtālruni vai tīmeklī:

Iekļaujamais QR kods+ [http://www.alprolix-instructions.com](http://www.alprolix-instructions.com/)

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

Izmantojiet 6 stundu laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1098/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ALPROLIX 2000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ALPROLIX 2000 SV pulveris injekcijām

eftrenonacogum alfa

Rekombinants IX koagulācijas faktors

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2000 SV

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ALPROLIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

eftrenonacogum alfa (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Pulveris: 3000 SV alfa eftrenonakoga (apm. 600 SV/ml pēc sagatavošanas),

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

saharoze, histidīns, mannīts, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds un sālsskābe

Šķīdinātājs:

nātrija hlorīds, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs: 1 pulvera flakons, 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris, 1 infūzijas komplekts, 2 spirta salvetes, 2 plāksteri un 1 marles tampons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Apmācības video par to, kā sagatavot un ievadīt ALPROLIX, ir pieejams, skenējot QR kodu ar viedtālruni vai tīmeklī:

Iekļaujamais QR kods+ [http://www.alprolix-instructions.com](http://www.alprolix-instructions.com/)

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

Izmantojiet 6 stundu laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1098/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ALPROLIX 3000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ALPROLIX 3000 SV pulveris injekcijām

eftrenonacogum alfa

Rekombinants IX koagulācijas faktors

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3000 SV

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PILNŠĻIRCES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ALPROLIX šķīdinātājs

nātrija hlorīds

ūdens injekcijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml

**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**ALPROLIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

**ALPROLIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

**ALPROLIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

**ALPROLIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

**ALPROLIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

*eftrenonacogum alfa* (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
* Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ALPROLIX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ALPROLIX lietošanas
3. Kā lietot ALPROLIX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ALPROLIX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

**1. Kas ir ALPROLIX un kādam nolūkam to lieto**

ALPROLIX satur aktīvo vielu alfa eftrenonakogu un ir rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns. IX faktors ir organismā dabiski ražota olbaltumviela un tā ir nepieciešama asins recekļu veidošanai un asiņošanas apturēšanai.

ALPROLIX ir zāles, ko lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei visās vecuma grupās pacientiem ar B hemofīliju (iedzimtiem asinsreces traucējumiem, ko izraisa IX faktora deficīts).

ALPROLIX ražo ar rekombinanto tehnoloģiju palīdzību, neizmantojot ražošanas procesā cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes sastāvdaļas.

**Kā ALPROLIX darbojas**

Pacientiem ar B hemofīliju ir IX faktora deficīts vai tā darbības traucējumi. Šīs zāles lieto trūkstošā vai nepilnīgā IX faktora aizvietošanai. ALPROLIX paaugstina IX faktora līmeni asinīs un uz laiku samazina noslieci uz asiņošanu. Fc fūzijas proteīns šajās zālēs palielina zāļu darbības laiku.

**2. Kas Jums jāzina pirms ALPROLIX lietošanas**

**Nelietojiet ALPROLIX šādos gadījumos**

* ja Jums ir alerģija pret alfa eftrenonakogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ALPROLIX lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

* Ir maza iespēja, ka Jums pret ALPROLIX var rasties anafilaktiska reakcija (pēkšņa, smaga alerģiska reakcija). Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt vispārēja nieze, nātrene, spiediena sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana un zems asinsspiediens. Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar ārstu. IX faktora izraisīto alerģisko reakciju riska dēļ pirmās ALPROLIX ievadīšanas reizes jāveic medicīniskā uzraudzībā, lai alerģisku reakciju gadījumā tiktu nodrošināta pienācīga medicīniska aprūpe.
* Konsultējieties ar ārstu, ja uzskatāt, ka ar lietoto devu neizdodas kontrolēt asiņošanu, jo tam var būt vairāki iemesli. Piemēram, zināma B hemofīlijas ārstēšanas komplikācija ir antivielu (sauktu arī par inhibitoriem) veidošanās pret IX faktoru. Antivielas mazina ārstēšanas efektivitāti. To pārbaudīs ārsts. Nepalieliniet ALPROLIX kopējo devu asiņošanas kontrolei, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Pacientiem ar IX faktora inhibitoriem var būt paaugstināts anafilakses risks turpmākas ārstēšanas ar IX faktoru laikā. Tādēļ, ja Jums rodas iepriekš aprakstītās alerģiskās reakcijas, nepieciešams veikt analīzes inhibitora noteikšanai.

IX faktora zāles var palielināt nevēlamo asins recekļu risku Jūsu organismā, it īpaši, ja jau pastāv asins recekļu veidošanos veicinoši riska faktori. Nevēlamā asins recekļa veidošanās var izpausties ar šādiem simptomiem: sāpes un/vai jutīgums pa vēnas gaitu, pēkšņa tūska rokā vai kājā vai pēkšņa aizdusa un apgrūtināta elpošana .

Sirds-asinsvadu sistēmas notikumi

Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība vai sirds slimības risks, lietojiet IX faktoru, ievērojot īpašu piesardzību, un konsultējieties ar ārstu.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja Jums ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāņem vērā ar CVPI saistītu komplikāciju risks, ieskaitot lokālu infekciju, baktēriju klātbūtni asinīs un asins recekļus katetra ievadīšanas vietā.

Dokumentācija

Stingri ieteicams katru ALPROLIX lietošanas reizi reģistrēt zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

**Citas zāles un ALPROLIX**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ALPROLIX neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**ALPROLIX satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ārstējot ar vairākiem flakoniem, jāņem vērā kopējais nātrija saturs.

**3. Kā lietot ALPROLIX**

Ārstēšanu ar ALPROLIX uzsāks ārsts, kuram ir pieredze hemofīlijas pacientu aprūpē. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis (skatīt 7. punktu). Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

ALPROLIX lieto intravenozas injekcijas veidā. Jūs vai kāds cits var to ievadīt , saņemot atbilstošu apmācību. Jūsu ārsts izlems kādu devu (starptautiskajās vienībās jeb „SV”) Jūs saņemsiet. Deva būs atkarīga no Jūsu IX faktora aizvietošanas individuālajām vajadzībām un no tā, vai nepieciešama asiņošanas profilakse vai ārstēšana. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums šķiet, ka pašreiz lietotā deva nepietiekami kontrolē asiņošanu.

Tas, cik bieži Jums būs nepieciešama injekcija, būs atkarīgs no zāļu efektivitātes Jūsu gadījumā. Ārsts veiks atbilstošas pārbaudes, lai pārliecinātos, ka IX faktora līmenis Jūsu asinīs ir pietiekams.

**Asiņošanas ārstēšana**

ALPROLIX deva tiek aprēķināta atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un vēlamā IX faktora līmeņa. Vēlamais IX faktora līmenis būs atkarīgs no asiņošanas smaguma un lokalizācijas.

**Asiņošanas profilakse**

Ja Jūs lietojat ALPROLIX asiņošanas novēršanai, ārsts aprēķinās Jums devu.

Parastā ALPROLIX deva ir 50 SV uz kg ķermeņa masas reizi nedēļā vai 100 SV uz kg ķermeņa masas ik pēc 10 dienām. Ārsts var pielāgot devu vai intervālu. Dažos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešams īsāks dozēšanas intervāls vai lielākas devas.

**Lietošana bērniem un pusaudžiem**

ALPROLIX var lietot bērniem un pusaudžiem visās vecuma grupās. Bērniem vecumā līdz 12 gadiem var būt nepieciešamas lielākas devas vai biežākas injekcijas, un parastā deva ir 50 līdz 60 SV uz kg ķermeņa masas reizi 7 dienās.

**Ja esat lietojis ALPROLIX vairāk nekā noteikts**

Konsultējieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams. Vienmēr lietojiet ALPROLIX tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

**Ja esat aizmirsis lietot ALPROLIX**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet devu, tiklīdz atceraties, un pēc tam atsāciet parasto dozēšanas režīmu. Ja neesat pārliecināts kā rīkoties, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

**Ja pārtraucat lietot ALPROLIX**

Nepārtrauciet ALPROLIX lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu. Ja pārtraucat lietot ALPROLIX, Jūs varat nebūt pasargāts no asiņošanas vai var būt grūtības apturēt pašreizējo asiņošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat pēkšņu, smagu alerģisku reakciju (anafilaktisku reakciju), injicēšana nekavējoties jāpārtrauc. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šiem alerģiskas reakcijas simptomiem: sejas tūska, izsitumi, vispārēja nieze, nātrene, spiediena sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana, dedzināšanas un durstīšanas sajūta injekcijas vietā, drebuļi, pietvīkums, galvassāpes, vispārēja slikta pašsajūta, slikta dūša, nemiers, paātrināta sirdsdarbība un zems asinsspiediens.

Bērniem, kuri iepriekš nav ārstēti ar IX faktora zālēm, bieži (līdz 1 no 10 pacientiem) var izveidoties inhibitori (skatīt 2. punktu). Ja tas notiek, zāles var pārstāt pareizi darboties, un Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tas notiek, Jums ir nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Lietojot šīs zāles, iespējamas tālāk norādītās blakusparādības.

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):** galvassāpes, nejutīgums vai tirpšana mutes dobumā, sāpes sānā ar asinīm urīnā (obstruktīva uropātija) un apsārtums injekcijas vietā.

Bērniem, kuri iepriekš nav ārstēti ar IX faktora zālēm: IX faktora inhibitori, paaugstināta jutība.

**Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):** reibonis, garšas sajūtas pārmaiņas, slikta elpa, noguruma sajūta, sāpes injekcijas vietā, paātrināta sirdsdarbība, asinis urīnā (hematūrija), sāpes sānā (nieru kolikas), zems asinsspiediens un samazināta ēstgriba.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt ALPROLIX**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts kastītes un flakona marķējumā pēc „Der. līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Nelietot šīs zāles, ja tās uzglabātas istabas temperatūrā ilgāk par 6 mēnešiem.

Uzglabāt ledusskapī (2°C‑8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

ALPROLIX drīkst arī uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Lūdzu, norādiet uz kastītes datumu, kad ALPROLIX izņemts no ledusskapja un sākts uzglabāt istabas temperatūrā. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī.

Pēc šķīduma sagatavošanas ALPROLIX jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavoto šķīdumu nevarat izlietot nekavējoties, tas ir jāizlieto 6 stundu laikā, ja to uzglabā istabas temperatūrā. Nesasaldēt šķīdumu pēc sagatavošanas. Aizsargāt sagatavoto šķīdumu no tiešas saules gaismas iedarbības.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli lāsmojošam (opalescējošam) un bezkrāsainam. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai satur daļiņas.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Iznīciniet neizlietoto šķīdumu atbilstoši noteikumiem. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko ALPROLIX satur**

Pulveris:

* aktīvā viela ir alfa eftrenonakogs (rekombinants IX koagulācijas faktors, Fc fūzijas proteīns). Katrs ALPROLIX flakons satur nomināli 250, 500, 1 000, 2 000 vai 3 000 SV alfa eftrenonakoga;
* citas sastāvdaļas ir saharoze, histidīns, mannīts, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds un sālsskābe. Ja ievērojat kontrolētu nātrija diētu, skatīt 2. punktu.

Šķīdinātājs:

5 ml nātrija hlorīda un ūdens injekcijām

**ALPROLIX ārējais izskats un iepakojums**

ALPROLIX ir pieejams kā pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Šis pulveris ir balts vai gandrīz balts pulveris vai masa. Šķīdinātājs šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Pēc pagatavošanas šķīdums ir dzidrs vai viegli opalescējošs un bezkrāsains.

Katrs ALPROLIX iepakojums satur 1 flakonu ar pulveri, 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa stieni, 1 flakona adapteru, 1 infūzijas komplektu, 2 spirta salvetes, 2 plāksterus un 1 marles tamponu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

Tel.: +46 8 697 20 00

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/). Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lūdzu, pagrieziet instrukciju, lai apskatītu 7. punktu. Norādījumi sagatavošanai un ievadīšanai.

**7. Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu**

Tālāk aprakstīta procedūra ALPROLIX sagatavošanai un ievadīšanai.

ALPROLIX ievada ar intravenozu (i.v.) injekciju, pēc tam, kad pulveris injekcijām ir izšķīdināts šķīdinātājā, kas atrodas pilnšļircē. ALPROLIX iepakojums satur:



A) 1 flakons ar pulveri  
B) 5 ml šķīdinātāja pilnšļircē  
C) 1 virzuļa stienis   
D) 1 flakona adapteris  
E) 1 infūzijas komplekts  
F) 2 spirta salvetes  
G) 2 plāksteri  
H) 1 marles tampons

ALPROLIX nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem injekciju vai infūziju šķīdumiem.

Pirms iepakojuma atvēršanas nomazgājiet rokas

**Sagatavošana:**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Pārbaudiet nosaukumu un stiprumu uz iepakojuma, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizās zāles. Pārbaudiet derīguma termiņu uz ALPROLIX kastītes. Nelietot, ja zāļu derīguma termiņš ir beidzies. | |
| 2. Ja ALPROLIX ir uzglabāts ledusskapī, ļaujiet ALPROLIX flakonam (A) un šļircei ar šķīdinātāju (B) pirms lietošanas sasniegt istabas temperatūru. Nelietojiet ārējos siltuma avotus. | |
| 3. Novietojiet flakonu uz tīras līdzenas virsmas. Noņemiet plastmasas paceļamo vāciņu no flakona. |  |
| 4. Noslaukiet flakona virsmu ar vienu no spirta salvetēm (F), kas atrodamas iepakojumā, un ļaujiet nožūt. Pēc noslaucīšanas nepieskarieties flakona virsmai un neļaujiet tai pieskarties citiem. |  |
| 5. Noplēsiet papīra aizsardzības vāku no caurspīdīgā plastmasas flakona adaptera (D). Neizņemiet adapteri no aizsargvāciņa. Nepieskarieties flakona adaptera iekšpusei. | |
| 6. Novietojiet flakonu uz līdzenas virsmas. Turiet flakona adapteri aizsargvāciņā un novietojiet to taisnā leņķī pār flakona virsmu. Stingri spiediet uz leju, līdz adapteris nofiksējas vietā uz flakona virsmas un adaptera smaile iekļūst flakona aizbāznī. |  |
| 7. Pievienojiet virzuļa stieni (C) šķīdinātāja šļircei, ievietojot virzuļa stieņa galu šļirces virzuļa atverē. Stingri grieziet virzuļa stieni pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz tas ir droši novietojies šļirces virzulī. |  |
| 8. Nolauziet balto plastmasas aizsargvāciņu no šķīdinātāja šļirces, noliecot perforāciju vāciņu, līdz tas ar klikšķi nonāk nost. Nolieciet vāciņu malā, vērstu uz leju, uz līdzenas virsmas. Nepieskarieties vāciņa iekšpusei vai adatas galam. |  |
| 9. Noņemiet aizsargvāciņu no adaptera un izmetiet. |  |
| 10. Pievienojiet šķīdinātāja šļirci flakona adapterim, ievietojot šļirces galu adaptera atvērumā. Stingri piespiediet un grieziet šļirci pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz tā ir droši pievienota. |  |
| 11. Lēnām spiediet virzuļa stieni, lai injicētu visu šķīdinātāju ALPROLIX flakonā. |  |
| 12. Kamēr šļirce joprojām ir pievienota adapterim un virzuļa stienis nospiests, saudzīgi groziet flakonu, līdz pulveris ir izšķīdis.  Nekratīt. |  |
| 13. Galīgais šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli lāsmojošam (opalescējošam) un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas. | |
| 14. Nodrošinot, ka šļirces virzuļa stienis joprojām ir pilnībā nospiests, apgrieziet flakonu. Lēnām velciet virzuļa stieni, lai atvilktu atpakaļ visu šķīdumu caur flakona adapteri šļircē.  Piezīme: ja lietojat vairāk nekā vienu ALPROLIX flakonu vienai injekcijai, katrs flakons jāsagatavo atsevišķi atbilstoši iepriekš sniegtajiem norādījumiem (1. līdz 13. darbība) un šķīdinātāja šļirce jānoņem, atstājot flakona adapteri vietā. Iespējams izmantot vienu lielu Luer šļirci, lai atvilktu sagatavoto saturu no katra atsevišķā flakona. |  |
| 15. Atvienojiet šļirci no flakona adaptera, saudzīgi pavelkot un pagriežot flakonu pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. |  |
| 16. Iznīciniet flakonu un adapteri.  Piezīme: ja šķīdums netiek izmantots nekavējoties, šļirces vāciņš rūpīgi jāatliek atpakaļ šļirces galā. Nepieskarieties šļirces galam vai vāciņa iekšpusei.  Pēc sagatavošanas ALPROLIX var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 6 stundām pirms ievadīšanas. Pēc šī laika sagatavotais ALPROLIX ir jāiznīcina. Sargāt no tiešas saules gaismas. | |

**Ievadīšana (intravenozā injekcija):**

ALPROLIX jāievada, izmantojot šajā iepakojumā atrodamo infūzijas komplektu (E).

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Atveriet infūzijas komplekta iepakojumu un noņemiet vāciņu no caurulītes gala. Pievienojiet šļirci ar sagatavoto ALPROLIX šķīdumu infūzijas komplekta caurulītes galā, pagriežot pulksteņrādītāju kustības virzienā. |  |
| 2. Ja nepieciešams, uzlieciet žņaugu un sagatavojiet injekcijas vietu, rūpīgi noslaukot ādu ar otru spirta salveti, kas atrodama iepakojumā. | |
| 3. Izvadiet gaisu no infūzijas komplekta caurulītes, lēnām nospiežot uz virzuļa stieņa, līdz šķidrums ir sasniedzis infūzijas komplekta adatu. Nespiediet šķīdumu caur adatu. Noņemiet caurspīdīgo plastmasas aizsargapvalku no adatas. | |
| 4. Ieduriet infūzijas komplekta adatu vēnā, kā norādījis ārsts vai medmāsa, un noņemiet žņaugu. Ja vēlaties, varat izmantot kādu no plāksteriem (G), kas atrodami iepakojumā, lai nostiprinātu adatas plastmasas spārnus injekcijas vietā. Sagatavotās zāles jāinjicē intravenozi vairāku minūšu laikā. Jūsu ārsts var mainīt ieteikto injekcijas ātrumu, lai uzlabotu Jūsu labsajūtu. | |
| 5. Pēc injekcijas pabeigšanas un adatas noņemšanas Jums ir jāatliec atpakaļ adatas aizsargs un jānovieto pār adatu. |  |
| 6. Lūdzu, likvidējiet izlietoto adatu, neizlietoto šķīdumu, šļirci un tukšo flakonu drošā veidā piemērotā medicīnisko atkritumu tvertnē, jo, ja šie materiāli netiek atbilstoši likvidēti, tie var ievainot citus. Aprīkojumu atkārtoti neizmantot. | |