

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 I.E. humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX bevat na reconstitutie ongeveer 250 I.E. (50 I.E./ml) humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 I.E. humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX bevat na reconstitutie ongeveer 500 I.E. (100 I.E./ml) humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 I.E. humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX bevat na reconstitutie ongeveer 1000 I.E. (200 I.E./ml) humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2000 I.E. humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX bevat na reconstitutie ongeveer 2000 I.E. (400 I.E./ml) humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

### ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3000 I.E. humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX bevat na reconstitutie ongeveer 3000 I.E. (600 I.E./ml) humane stollingsfactor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

De sterkte (I.E.) wordt bepaald aan de hand van de *one-stage clotting*-test (eentrapsstollingstest) van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ALPROLIX is 55-84 I.E./mg eiwit.

Eftrenonacog alfa (recombinant-humane-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit (rFIXFc)) heeft 867 aminozuren. Het is een factorproduct met hoge zuiverheid dat wordt geproduceerd met recombinant-DNA-technologie in een cellijn van humane embryonale niercellen (HEK) zonder toevoeging van exogene eiwitten die van mensen of dieren afkomstig zijn, in de celkweek, de zuivering of de eindformulering.

#### Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: gelyofiliseerd, wit tot gebroken wit poeder of cake.

Oplosmiddel: heldere tot kleurloze oplossing.

pH: 6,5 tot 7,5

Osmolaliteit: 255 tot 345 mOsm/kg

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor IX-deficiëntie).

ALPROLIX kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling moet plaatsvinden onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie.

##### Monitoring van de behandeling

Tijdens behandeling wordt een toepasselijke bepaling van de factor IX-waarde aanbevolen als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde injecties. De respons op factor IX kan van patiënt tot patiënt verschillen, waardoor verschillende halfwaardetijden en verschillende recoverywaarden worden aangetoond. Een dosis die wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht moet mogelijk worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is een precieze monitoring van de substitutietherapie aan de hand van stollingsanalyse (factor IX-activiteit in plasma) onontbeerlijk.

Wanneer een *one-stage clotting assay in vitro* op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor bepaling van factor IX-activiteit in bloedmonsters van patiënten, kunnen resultaten van factor IX-activiteit in plasma aanzienlijk beïnvloed worden door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test worden gebruikt. Dit is vooral van belang wanneer het laboratorium en/of het in de test gebruikte reagens worden gewijzigd.

Metingen met een *one-stage clotting assay* met gebruikmaking van een aPTT-reagens op basis van kaoline zullen waarschijnlijk resulteren in een onderschatting van activiteitsniveau.

### Dosering

Dosering en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, van de plaats en ernst van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor IX dat toegediend wordt, wordt volgens de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten uitgedrukt in Internationale Eenheden (I.E.). De activiteit van factor IX in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (t.o.v. een internationale norm voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid (I.E.) van recombinant-factor IX Fc-activiteit is gelijk aan de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

### Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de vereiste dosis van recombinant-factor IX Fc is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 Internationale Eenheid (I.E.) factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma met 1% van de normale activiteit (I.E./dl) verhoogt. De vereiste dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) × gewenste factor IX-toename (%) (I.E./dl) × {reciproom van waargenomen herstel (I.E./kg per I.E./dl)}

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid voor die specifieke persoon. Indien een dosis moet worden herhaald om de bloeding onder controle te brengen, moet rekening worden gehouden met de langere halfwaardetijd van ALPROLIX (zie rubriek 5.2). De verwachting is dat de tijd tot piekactiviteit niet vertraagd zal zijn.

In het geval van de volgende bloedingsepisodes mag de factor IX-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of I.E./dl) in de betreffende periode. Tabel 1 kan gebruikt worden als leidraad bij de dosering tijdens bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen:

Tabel 1: Leidraad voor dosering van ALPROLIX bij behandeling van bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen

<b>Mate van hemorragie / type chirurgische ingreep</b>	<b>Vereiste factor IX-waarde (%) (I.E./dl)</b>	<b>Doseringsfrequentie (uren) / duur van behandeling (dagen)</b>
<u>Hemorragie</u>		
Hemartrose, spierbloeding of orale bloeding in een vroeg stadium	20-40	Injectie elke 48 uur herhalen, tot de bloedingsepisode zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing is bereikt.
Grotere hemartrose, spierbloeding of hematoom	30-60	Injectie elke 24 tot 48 uur herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60-100	Injectie elke 8 tot 24 uur herhalen tot de toestand niet meer levensbedreigend is.
<u>Chirurgische ingrepen</u>		
Kleine operatie, waaronder tandextractie	30-60	Injectie na 24 uur herhalen, naar behoefte tot genezing is bereikt <sup>1</sup> .
Grote chirurgische ingrepen	80-100 (pre- en postoperatief)	Injectie elke 8 tot 24 uur als nodig herhalen tot adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen voortzetten om een factor IX-activiteit van 30% tot 60% (I.E./dl) te handhaven.

<sup>1</sup> Bij sommige patiënten en onder sommige omstandigheden kan het doseringsinterval worden verlengd tot 48 uur (zie rubriek 5.2 voor farmacokinetische gegevens).

### Profylaxe

Voor een langdurige profylaxe tegen bloedingen, zijn de aanbevolen startschema's ofwel:

- 50 I.E./kg eenmaal per week, dosis aanpassen op basis van de individuele respons of
  - 100 I.E./kg eenmaal elke 10 dagen, interval aanpassen op basis van de individuele respons.
- Sommige patiënten bij wie de bloedingen goed onder controle zijn op een schema van eenmaal elke 10 dagen, kunnen worden behandeld met een interval van 14 dagen of langer.

De hoogste aanbevolen dosis voor profylaxe is 100 I.E./kg.

### Ouderen

Er is beperkte ervaring bij patiënten  $\geq 65$  jaar.

### Pediatrische patiënten

Voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn mogelijk hogere of frequentere doses vereist en de aanbevolen startdosis is 50-60 I.E./kg elke 7 dagen. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als voor volwassenen. Zie rubriek 5.1 en 5.2.

De hoogste aanbevolen dosis voor profylaxe is 100 I.E./kg.

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

In geval van zelftoediening of toediening door een zorgverlener is de juiste training noodzakelijk.

ALPROLIX moet over een periode van enkele minuten intraveneus worden geïnjecteerd. De toedieningssnelheid moet worden afgestemd op wat de patiënt als prettig ervaart en mag niet hoger zijn dan 10 ml/min.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

##### Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn gemeld met ALPROLIX. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de vroege symptomen van overgevoelighedsreacties, waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van anafylactische shock moet de gebruikelijke medische behandeling voor shock worden toegepast.

##### Remmers

Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX-producten moeten patiënten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) die moeten worden gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BU) aan de hand van de aangewezen biologische tests.

In de literatuur zijn er meldingen geweest die duiden op een correlatie tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties. Daarom moeten patiënten die allergische reacties hebben, worden onderzocht op de aanwezigheid van een remmer. Er dient rekening mee te worden gehouden dat patiënten met factor IX-remmers mogelijk een groter risico lopen op anafylaxie bij een volgende blootstelling aan factor IX.

Vanwege het risico op allergische reacties met factor IX-producten moeten de eerste toedieningen van factor IX, volgens het oordeel van de behandelend arts, plaatsvinden onder medisch toezicht, waarbij de aangewezen medische zorg voor allergische reacties kan worden verstrekt.

##### Trombo-embolie

Vanwege het mogelijke risico op trombotische complicaties met factor IX-producten moet klinische bewaking voor vroege symptomen van trombotische coagulopathie en verbruikscoagulopathie worden ingesteld met de aangewezen biologische tests wanneer dit product wordt toegediend aan patiënten met een leveraandoening, aan patiënten in de postoperatieve periode, aan pasgeboren zuigelingen, of aan patiënten die een risico lopen op een trombotisch fenomeen of gedissemineerde intravasale stolling (DIS). Het voordeel van behandeling met ALPROLIX in deze situaties moet worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met factor IX-producten het cardiovasculaire risico verhogen.

#### Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraalveneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico op complicaties die verband houden met de centraalveneuze lijn, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

#### Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

#### Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is. In geval van behandeling met meerdere injectieflacons, moet rekening worden gehouden met het totale natriumgehalte.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interacties van ALPROLIX met andere geneesmiddelen gemeld. Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen dieronderzoek met betrekking tot reproductie uitgevoerd met ALPROLIX. Bij muizen is een onderzoek uitgevoerd naar overdracht door de placenta (zie rubriek 5.3). Aangezien hemofilie B zelden voorkomt bij vrouwen is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding. Bijgevolg dient factor IX alleen toegediend te worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven als het duidelijk is geïndiceerd.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar. Bij dieren is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met ALPROLIX.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

ALPROLIX heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheds- of allergische reacties (die kunnen bestaan uit angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In enkele gevallen ontwikkelden deze reacties zich tot ernstige anafylaxie en traden deze reacties op terwijl er zich vrijwel tegelijkertijd remmers tegen factor IX ontwikkelden (zie ook rubriek 4.4). Nefrotisch syndroom is gemeld na een poging tot inductie

van immuuntolerantie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reactie.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor IX ontwikkelen. Indien dergelijke remmers voorkomen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Er bestaat een potentieel risico op trombo-embolische episodes na de toediening van factor IX-producten, waarbij het risico groter is voor preparaten met geringe zuiverheid. Het gebruik van factor IX-producten met geringe zuiverheid is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, gedissemineerde intravasale stolling, veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van factor IX met hoge zuiverheid is zelden in verband gebracht met trombo-embolische complicaties.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Eerder behandelde patiënten: in totaal werden 153 patiënten met ernstige hemofilie B geobserveerd in klinische fase III-onderzoeken en een verlengingsonderzoek. Ongewenste voorvallen zijn waargenomen over in totaal 561 persoonjaren. Het totale aantal blootstellingsdagen was 26.106 met een mediaan van 165 (bereik 1 tot 528) blootstellingsdagen per persoon.

Niet eerder behandelde patiënten: in totaal werden 33 patiënten met ernstige hemofilie B geobserveerd in één klinisch onderzoek. Ongewenste voorvallen zijn waargenomen over in totaal 57,51 persoonjaren. Het totale aantal blootstellingsdagen was 2.233 met een mediaan van 76 (bereik 1 tot 137) blootstellingsdagen per persoon.

Tabel 2 hieronder is in overeenstemming met de classificatie van de systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm).

Frequenties zijn geëvalueerd in overeenstemming met de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). In de tabel worden de bijwerkingen vermeld die zijn gemeld in de klinische onderzoeken en die zijn vastgesteld bij postmarketinggebruik.



Tabel 2: Bijwerkingen gemeld voor ALPROLIX

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie categorie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor IX-remming	Vaak <sup>1</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak <sup>1</sup>
	Anafylactische reactie	Niet bekend
	Anafylactische shock	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Soms
	Dysgeusie	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Paresthesie oraal	Vaak
	Ademgeur	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Obstructieve uropathie	Vaak
	Hematurie	Soms
	Nierkoliek	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op injectieplaats	Vaak
	Vermoeidheid	Soms
	Pijn op infuusplaats	Soms

<sup>1</sup> De frequentie is gebaseerd op optreden in het onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten. Beide voorvallen van factor IX-remming en overgevoeligheid traden op bij één niet eerder behandelde patiënt in onderzoek IV. Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gedurende het gehele klinische onderzoeksprogramma was er één (niet eerder behandelde) patiënt in onderzoek IV die een lage-titerfactor IX-remmer ontwikkelde in combinatie met overgevoeligheid (zie rubriek 5.1). Na het in de handel brengen zijn ontwikkeling van en overgevoeligheid (waaronder anafylaxie) voor factor IX-remmers waargenomen.

#### Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen. Zie rubriek 5.1 voor omvang en leeftijdstypering van de veiligheidsdatabase bij kinderen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De effecten van hogere dan aanbevolen doses van ALPROLIX zijn niet onderzocht.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, bloedstollingsfactor IX, ATC-code: B02BD04

#### Werkingsmechanisme

Factor IX is een glycoproteïne met enkelvoudige keten met een molecuulmassa van ongeveer 55.000 dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in de intrinsieke stollingsroute en door het factor VII/weefselfactor-complex in de extrinsieke route. Geactiveerde factor IX, in combinatie met geactiveerde factor VIII, activeert factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Vervolgens zet trombine fibrinogeen om in fibrine en wordt een stolsel gevormd.

Hemofilie B is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling, veroorzaakt door verlaagde factor IX-spiegels en resulterend in bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van een ongeluk of chirurgisch trauma. Door substitutietherapie wordt de factor IX-spiegel in plasma verhoogd, waardoor tijdelijk de factordeficiëntie wordt gecorrigeerd en de bloedingsneigingen worden verholpen.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) is een langwerkend, volledig recombinant fusie-eiwit dat bestaat uit humane stollingsfactor IX, covalent gekoppeld aan het Fc-domein van humaan immunoglobuline G1 en dat wordt geproduceerd met recombinant-DNA-technologie.

Het Fc-domein van humaan immunoglobuline G1 bindt met de neonatale Fc-receptor. Deze receptor wordt gedurende het hele leven tot expressie gebracht als deel van een van nature voorkomende route die immunoglobulines beschermt tegen lysosomale afbraak door deze eiwitten opnieuw in de circulatie te brengen, resulterend in hun lange plasmahalfwaardetijd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ALPROLIX werden geëvalueerd in 2 multinationale, open-label hoofdonderzoeken bij eerder behandelde patiënten: een fase 3-onderzoek bij volwassenen en adolescenten, waarnaar wordt verwezen met onderzoek I, en een fase 3-onderzoek bij kinderen waarnaar wordt verwezen met onderzoek II (zie Pediatric patiënten). De veiligheid en werkzaamheid van ALPROLIX werden ook geëvalueerd bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie B (onderzoek IV), zie Pediatric patiënten.

Onderzoek I vergeleek de werkzaamheid van elk van 2 profylactische behandelingsschema's (vast wekelijks interval met een dosering van 50 I.E./kg, en geïndividualiseerd interval met 100 I.E./kg dat om de 10 dagen begint) met behandeling naar behoefte. In het onderzoek werden in totaal 123 eerder behandelde mannelijke patiënten (12 tot 71 jaar oud) met ernstige hemofilie B ( $\leq 2\%$  endogene FIX-activiteit) opgenomen. Alle patiënten werden behandeld met ALPROLIX en werden tot 77 weken opgevolgd.

Van de 123 proefpersonen die onderzoek I voltooiden, werden er 93 opgenomen in onderzoek III (verlengingsonderzoek) met een mediane totale opvolgingsperiode van 6,5 jaar.

Het is van belang dat de ABR-waarden niet vergelijkbaar zijn tussen verschillende concentraten van factoren en tussen verschillende klinische onderzoeken.

### Profylaxe met vast wekelijks interval en met geïndividualiseerd interval

In onderzoek I was de mediane wekelijkse dosis voor proefpersonen in de groep met vast wekelijks interval 45,17 I.E./kg (interkwartielafstand (IQR, *interquartile range*) 38,1-53,7). De overeenstemmende mediane ABR (*Annualised Bleeding Rates*) bij proefpersonen die evalueerbaar waren voor werkzaamheid waren 2,95 (IQR: 1,01-4,35) en bleven vergelijkbaar gedurende het gehele onderzoek III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). In onderzoek III hadden proefpersonen een mediaan van 0,38 (IQR: 0,00-1,43) spontane bloedingen in gewrichten.

Voor proefpersonen in de groep met geïndividualiseerd interval was het mediane doseringsinterval 12,53 dagen (IQR: 10,4-13,4) in onderzoek I. De overeenstemmende mediane ABR waren 1,38 (IQR: 0,00-3,43) en bleven vergelijkbaar gedurende het gehele onderzoek III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Doseringsintervallen en de factorconsumptie bleven in onderzoek III (verlengingsonderzoek) voor beide profylactische schema's vergelijkbaar met die van onderzoek I.

42% van de proefpersonen had geen bloedingsepisodes bij geïndividualiseerde profylaxe en 23,0% van de proefpersonen bij wekelijkse profylaxe. Er was een kleiner aantal proefpersonen met profylaxe met geïndividualiseerd interval die bij aanvang  $\geq 1$  doelgewricht hadden dan bij wekelijkse profylaxe (respectievelijk 27,6% en 57,1%).

### Behandeling van bloedingen

Van de 636 bloedingen die werden waargenomen tijdens onderzoek I werd 90,4% onder controle gebracht met 1 injectie en in totaal 97,3% met 2 of minder injecties. De mediane gemiddelde dosis per injectie voor de behandeling van een bloedingsepisode was 46,07 (IQR: 32,86-57,03) I.E./kg. De mediane totale dosis voor behandeling van een bloedingsepisode was 51,47 I.E./kg (IQR: 35,21-61,73) in de groep met wekelijkse profylaxe, 49,62 I.E./kg (IQR: 35,71-94,82) in de groep met profylaxe met geïndividualiseerd interval en 46,58 I.E./kg (IQR: 33,33-59,41) in de groep met behandeling naar behoefte.

### Perioperatieve behandeling (chirurgische profylaxe)

In totaal vonden 35 grote chirurgische ingrepen plaats en werden 22 proefpersonen (21 volwassenen en adolescenten, en 1 pediatrische patiënt < 12 jaar) geëvalueerd in onderzoek I en onderzoek III. Bij 28 van de 35 grote chirurgische ingrepen (80,0%) was een enkele preoperatieve dosis noodzakelijk om hemostase tijdens de chirurgische ingreep te handhaven. De mediane gemiddelde dosis per injectie om hemostase te handhaven tijdens de chirurgische ingreep was 94,7 I.E./kg (bereik: 49 tot 152 I.E./kg). De totale dosis op de dag van de chirurgische ingreep varieerde van 49 tot 341 I.E./kg en de totale dosis in de 14 dagen durende perioperatieve periode varieerde van 60 tot 1.947 I.E./kg.

Bij 100% van de grote chirurgische ingrepen werd de hemostatische respons als uitstekend of goed beoordeeld.

### Pediatrische patiënten

In onderzoek II werden in totaal 30 eerder behandelde mannelijke pediatrische patiënten met ernstige hemofilie B ( $\leq 2\%$  endogene FIX-activiteit) opgenomen. Patiënten waren jonger dan 12 jaar (15 waren < 6 jaar en 15 waren 6 tot < 12 jaar). Alle patiënten werden behandeld met ALPROLIX en werden tot 52 weken opgevolgd.

Alle 30 patiënten werden behandeld met ALPROLIX volgens een profylactisch doseringsschema, te beginnen met 50-60 I.E./kg elke 7 dagen, waarbij de dosis werd aangepast tot een maximum van 100 I.E./kg en het doseringsinterval tot een minimum van eenmaal per week en een maximum van tweemaal per week. Van de 30 patiënten die onderzoek II voltooiden, werden er 27 opgenomen in

onderzoek III (verlengingsonderzoek). De mediane duur van opname in onderzoek II+III bedroeg 2,88 jaar en het mediane aantal blootstellingsdagen bedroeg 166.

In onderzoek IV werden 33 niet eerder behandelde pediatrische patiënten met ernstige hemofilie B ( $\leq 2\%$  endogene FIX-activiteit) opgenomen. De mediane leeftijd bij opname in het onderzoek was 0,6 jaar (bereik 0,08 tot 2 jaar); 78,8% van de proefpersonen was minder dan 1 jaar oud. Het mediane aantal weken op ALPROLIX over het totaal bedroeg 83,01 (bereik 6,7 tot 226,7 weken) en het mediane aantal blootstellingsdagen over het totaal bedroeg 76 dagen (bereik 1 tot 137 dagen).

#### Profylaxe met geïndividualiseerd schema

In onderzoek II was de mediane gemiddelde wekelijkse dosis van ALPROLIX 59,40 I.E./kg (interkwartielafstand 52,95 tot 64,78 I.E./kg) voor proefpersonen  $< 6$  jaar en 57,78 I.E./kg (interkwartielafstand 51,67 tot 65,01 I.E./kg) voor proefpersonen van 6 tot  $< 12$  jaar. Het mediane doseringsinterval over het totaal was 6,99 dagen (interkwartielafstand 6,94 tot 7,03) zonder verschil in het mediane doseringsinterval tussen de leeftijdscohorten. Met uitzondering van één patiënt van wie de laatst voorgeschreven dosis 100 I.E./kg elke 5 dagen was, waren de laatst voorgeschreven doses van de andere 29 patiënten tot 70 I.E./kg elke 7 dagen. 33% van de pediatrische proefpersonen had geen bloedingsepisodes. Doseringintervallen en de factorconsumptie bleven in onderzoek III vergelijkbaar met die van onderzoek II.

Mediane bloedingspercentages op jaarbasis bij proefpersonen  $< 12$  jaar die evalueerbaar waren voor werkzaamheid waren 1,97 (interkwartielafstand 0,00 tot 3,13) in onderzoek II en bleven vergelijkbaar gedurende het gehele onderzoek III (verlengingsonderzoek).

Bij niet eerder behandelde patiënten (onderzoek IV) was de mediane gemiddelde wekelijkse dosis van ALPROLIX 57,96 I.E./kg (interkwartielafstand 52,45 tot 65,06 I.E./kg) en het mediane doseringsinterval 7 dagen (interkwartielafstand 6,95 tot 7,12 dagen). Doseringintervallen en factorconsumptie bleven in onderzoek IV vergelijkbaar met die van onderzoek II en III. Van de niet eerder behandelde patiënten die een profylactische behandeling kregen, hadden 8 (28,6%) proefpersonen geen bloedingsepisodes. Het totale mediane ABR voor proefpersonen in het profylactische behandelingsschema was 1,24 (interkwartielafstand 0,0 tot 2,49).

#### Behandeling van bloedingsepisodes

Van de 60 bloedingsvoorvallen die werden waargenomen tijdens onderzoek II werd 75% onder controle gebracht met 1 injectie en in totaal 91,7% van de bloedingsepisodes werd onder controle gebracht met 2 of minder injecties. De mediane gemiddelde dosis per injectie voor de behandeling van een bloedingsepisode was 63,51 (interkwartielafstand 48,92 tot 99,44) I.E./kg. De mediane totale dosis voor de behandeling van een bloedingsepisode was 68,22 I.E./kg (interkwartielafstand 50,89 tot 126,19).

Van de 58 bloedingsvoorvallen die werden waargenomen bij niet eerder behandelde patiënten die een profylactische behandeling kregen in onderzoek IV, werd 87,9% onder controle gebracht met 1 injectie en werd in totaal 96,6% van de bloedingsepisodes onder controle gebracht met 2 of minder injecties. De mediane gemiddelde dosis per injectie voor de behandeling van een bloedingsepisode was 71,92 I.E./kg (interkwartielafstand 52,45 tot 100,81 I.E./kg). De mediane totale dosis voor de behandeling van een bloedingsepisode was 78,74 I.E./kg (interkwartielafstand 53,57 tot 104,90 I.E./kg).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetische onderzoeken met ALPROLIX werden uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie B. De gegevens die in deze rubriek worden gegeven, werden verkregen aan de hand van een *one-stage clotting assay* met een aPTT-reagens op basis van silica, gekalibreerd tegen factor IX-plasmanormen.

Farmacokinetische eigenschappen werden geëvalueerd bij 22 proefpersonen ( $\geq 19$  jaar) die ALPROLIX (rFIXFc) kregen. Na een uitwasperiode van ten minste 120 uur (5 dagen) kregen de proefpersonen een enkele dosis van 50 I.E./kg. Farmacokinetische monsters werden vóór de dosis afgenomen en daarna vervolgens op 11 tijdpunten tot 240 uur (10 dagen) na de dosis. Farmacokinetische parameters van de niet-compartmentele analyse na een dosis van 50 I.E./kg ALPROLIX worden in tabel 3 gegeven.

Tabel 3: Farmacokinetische parameters van ALPROLIX (dosis 50 I.E./kg)

Farmacokinetische parameters <sup>1</sup>	ALPROLIX (95% BI)
	N = 22
Incrementele recovery (I.E./dl per I.E./kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dosis (I.E.*uur/dl per I.E./kg)	31,58 (28,46-35,05)
C <sub>max</sub> (I.E./dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/uur/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t <sub>1/2</sub> (uur)	77,60 (70,05-85,95)
t <sub>1/2α</sub> (uur) <sup>2</sup>	5,03 (3,20-7,89)
t <sub>1/2β</sub> (uur) <sup>2</sup>	82,12 (71,39-94,46)
MRT (uur)	95,82 (88,44-106,21)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tijd tot 1% (dagen) <sup>2</sup>	11,22 (10,20-12,35)

<sup>1</sup> Farmacokinetische parameters worden gegeven in geometrisch gemiddelde (95% BI)

<sup>2</sup> Deze farmacokinetische parameters zijn verkregen uit de compartimentele analyse

**Afkortingen:** BI = betrouwbaarheidsinterval; C<sub>max</sub> = maximale activiteit; AUC = oppervlakte onder de FIX-activiteit/tijd-curve; t<sub>1/2</sub> = terminale halfwaardetijd; t<sub>1/2α</sub> = distributiehelfwaardetijd; t<sub>1/2β</sub> = eliminatiehalfwaardetijd; CL = klaring; V<sub>ss</sub> = distributievolume bij *steady-state*; MRT = gemiddelde verblijfstijd (*mean residence time*).

De eliminatiehalfwaardetijd (82 uur) wordt beïnvloed door het Fc-domein, waarvan bij diersmodellen bleek dat het wordt gemedieerd door *cycling*-routes van de neonatale Fc-receptor.

Een farmacokinetisch model van de populatie werd ontwikkeld op basis van gegevens van FIX-activiteit van 161 proefpersonen van alle leeftijden (2-76 jaar) met een gewicht tussen 12,5 kg en 186,7 kg in drie klinische onderzoeken (12 proefpersonen in een fase 1/2a-onderzoek, 123 proefpersonen in onderzoek I en 26 proefpersonen in onderzoek II). De schatting van CL (klaring) voor een typische volwassene van 70 kg is 2,30 dl/uur en het distributievolume bij *steady-state* is respectievelijk 194,8 dl. Het waargenomen

gemiddelde (SD) activiteit/tijd-profiel na een enkelvoudige dosis van ALPROLIX bij patiënten met ernstige hemofilie B wordt hieronder weergegeven (zie tabel 4).

Tabel 4: De waargenomen gemiddelde (SD) FIX-activiteit [I.E./dl] na een enkelvoudige dosis van ALPROLIX<sup>1</sup> (rFIXFc) voor patiënten  $\geq 12$  jaar

Dosis (I.E./kg)	10 min.	1 uur	3 uur	6 uur	24 uur	48 uur	96 uur	144 uur	168 uur	192 uur	240 uur	288 uur
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)	NB
100	112 (24)	NB	77,1 (12,8)	NB	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	NB	4,81 (1,67)	NB	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.2; NB: niet beschikbaar

#### Pediatrische patiënten

Farmacokinetische parameters van ALPROLIX werden bepaald voor adolescenten in onderzoek I (farmacokinetische monsterafname vond plaats vóór de dosis, gevolgd door een evaluatie op meerdere tijdpunten tot 336 uur (14 dagen) na de dosis) en voor kinderen in onderzoek II (farmacokinetische monsterafname vond plaats vóór de dosis, gevolgd door een evaluatie op 7 tijdpunten tot 168 uur (7 dagen) na de dosis). Tabel 5 geeft de farmacokinetische parameters die werden berekend met de pediatrische gegevens van 35 proefpersonen in de leeftijd jonger dan 18 jaar.

Tabel 5: Vergelijking van FK parameters van ALPROLIX (rFIXFc) volgens leeftijdscategorie

FK parameters <sup>1</sup>	Onderzoek II		Onderzoek I
	< 6 jaar (2, 4)	6 tot < 12 jaar (6, 10)	12 tot < 18 jaar (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (I.E./dl per I.E./kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dosis (I.E.*uur/dl per I.E./kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t <sub>½</sub> (uur)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (uur)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/uur/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

<sup>1</sup> FK parameters afgeleid van de niet-compartmentele analyse worden gegeven in geometrisch gemiddelde (95% BI)

**Afkortingen:** BI = betrouwbaarheidsinterval; IR = incrementele recovery; AUC = oppervlakte onder de FIX-activiteit/tijd-curve; t<sub>½</sub> = terminale halfwaardetijd; MRT = gemiddelde verblijfstijd (*mean residence time*); CL = klaring; V<sub>ss</sub> = distributievolume bij *steady-state*

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van trombogeniciteit getest bij konijnen (Wessler-stasemodel) en toxiciteit bij herhaalde dosering (dat bestond uit beoordeling van lokale toxiciteit, voortplantingsorganen bij mannetjesdieren en elektrocardiografische parameters) bij ratten en apen. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductietoxiciteit of embryofetale ontwikkelingstoxiciteit. In een onderzoek naar overdracht door de placenta bleek dat eftrenonacog alfa (rFIXFc) bij muizen in kleine hoeveelheden de placenta passeert.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder

Sucrose

Histidine

Mannitol

Polysorbaat 20

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

#### Oplosmiddel

Natriumchloride

Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Alleen de meegeleverde infusieset mag worden gebruikt, omdat behandeling kan falen als gevolg van adsorptie van stollingsfactor IX op de interne oppervlakken van sommige injectieapparatuur.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Tijdens de houdbaarheidsperiode kan het product worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode die 6 maanden niet mag overschrijden. De datum waarop het product uit de koelkast wordt genomen, moet op de doos worden genoteerd. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst. Het product mag niet worden gebruikt na de uiterste gebruiksdatum die op de injectieflacon staat gedrukt of zes maanden nadat de doos uit de koelkast werd genomen, waarbij de kortste periode doorslaggevend is.

#### Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 6 uur wanneer bij kamertemperatuur (tot 30 °C) wordt bewaard. Als het product niet binnen 6 uur wordt gebruikt, moet het worden weggegooid. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product beschermen tegen direct zonlicht.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening**

Elke verpakking bevat:

- poeder in een glazen injectieflacon van type 1-glas met een chloorbutylrubberen stop
- 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit van type 1-glas met een broombutylrubberen plunjerstop
- een zuigerstaaf
- een steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie
- een steriele infusieset
- alcoholdoekje(s)
- pleister(s)
- gaasverband(en).

Verpakkingsgrootte van 1.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het poeder voor injectie in elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd met het meegeleverde oplosmiddel (natriumchlorideoplossing) van de voorgevulde spuit met behulp van de steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie.

Zwenk voorzichtig met de injectieflacon totdat al het poeder is opgelost.

De gereconstitueerde oplossing moet helder tot bijna doorschijnend en kleurloos zijn. Het gereconstitueerde geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Oplossingen die troebel zijn of die een neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

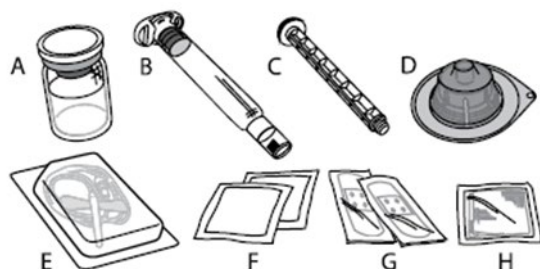
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.



### Instructies voor de bereiding en toediening

De procedure hieronder beschrijft de bereiding en toediening van ALPROLIX.

ALPROLIX wordt toegediend met een intraveneuze (i.v., in een ader) injectie nadat het poeder voor injectie is opgelost met het in de voorgevulde spuit meegeleverde oplosmiddel. De verpakking van ALPROLIX bevat:



- A) 1 injectieflacon met poeder
- B) 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit
- C) 1 zuigerstaaf
- D) 1 adapter voor de injectieflacon
- E) 1 infusieset
- F) 2 alcoholdoekjes
- G) 2 pleisters
- H) 1 gaasverband

ALPROLIX mag niet met andere oplossingen voor injectie of infusie gemengd worden.

Was uw handen voordat u de verpakking opent.

#### **Bereiding:**

1. Controleer de naam en de sterkte die op de verpakking staan vermeld, om zeker te zijn dat de verpakking het juiste geneesmiddel bevat. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos van ALPROLIX. Gebruik het geneesmiddel niet na de uiterste houdbaarheidsdatum.
2. Als ALPROLIX in een koelkast is bewaard, laat dan vóór gebruik de injectieflacon met ALPROLIX (A) en de spuit met het oplosmiddel (B) op kamertemperatuur komen. Gebruik geen andere methode voor het opwarmen van de injectieflacon en de voorgevulde spuit.
3. Plaats de injectieflacon op een schoon, vlak oppervlak. Verwijder de plastic *flip-off* dop van de injectieflacon.

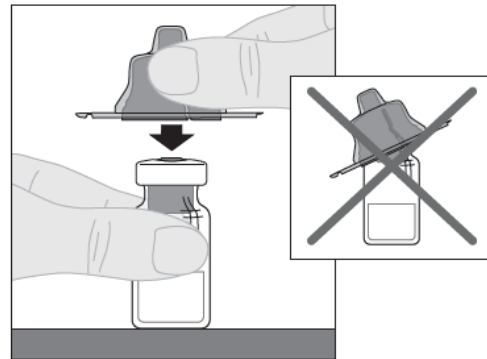


4. Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een van de in de verpakking meegeleverde alcoholdoekjes (F) en laat aan de lucht drogen. Raak de bovenkant van de injectieflacon niet aan en laat deze nergens mee in aanraking komen wanneer hij is schoongeveegd.

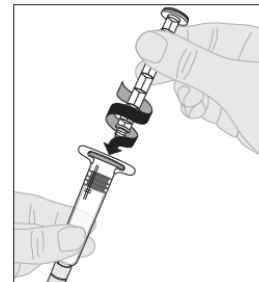


5. Verwijder het papieren beschermlijpje van de heldere, plastic injectieflaconadapter (D). Verwijder de adapter niet uit zijn beschermdop. Raak de binnenkant van de verpakking van de injectieflaconadapter niet aan.

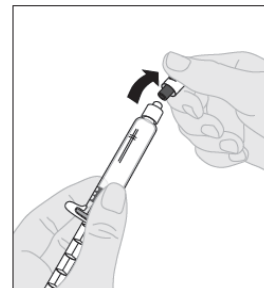
6. Plaats de injectieflacon op een vlak oppervlak. Houd de injectieflaconadapter in zijn beschermdop vast en plaats hem recht over de bovenkant van de injectieflacon. Duw de adapter stevig naar beneden tot hij op zijn plaats vastklikt op de bovenkant van de injectieflacon, waarbij de pin van de adapter door de stop van de injectieflacon prikt.



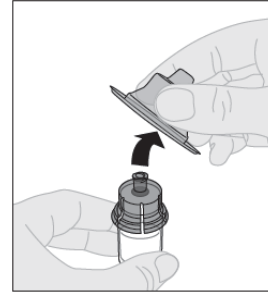
7. Bevestig de zuigerstaaf (C) op de spuit met het oplosmiddel door de top van de zuigerstaaf in de opening in de plunjer van de spuit in te brengen. Draai de zuigerstaaf stevig rechtsom totdat hij stevig in de plunjer van de spuit is ingebracht.



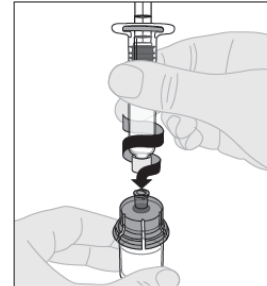
8. Breek de witte, beveiligde, plastic dop van de spuit met het oplosmiddel af door de perforatie van de dop te buigen tot hij loskomt. Leg de dop opzij door hem met de bovenkant naar beneden te leggen op een vlak oppervlak. Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.



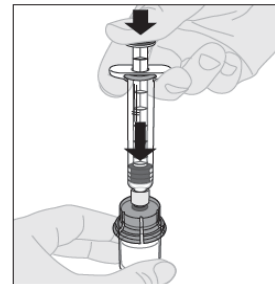
9. Verwijder de beschermdop van de adapter en gooi hem weg.



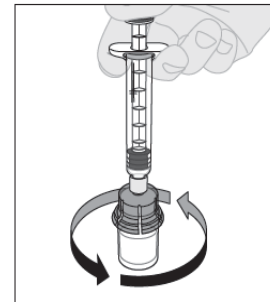
10. Breng de spuit met het oplosmiddel aan op de injectieflaconadapter door de punt van de spuit in de opening van de adapter in te brengen. Duw stevig en draai de spuit rechtersom totdat hij stevig vastzit.



11. Druk langzaam de zuigerstaaf naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon met ALPROLIX te injecteren.



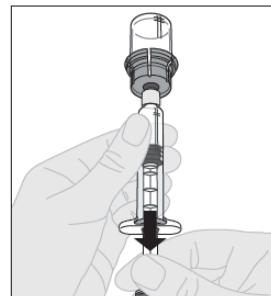
12. Zwenk voorzichtig met de injectieflacon, terwijl de spuit nog steeds op de adapter is bevestigd en de zuigerstaaf naar beneden is geduwd, totdat het poeder is opgelost. Niet schudden.



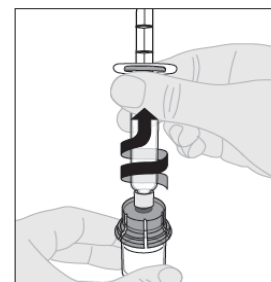
13. De uiteindelijke oplossing moet vóór toediening worden gecontroleerd door hem goed te bekijken. De oplossing moet helder tot licht glanzend (paarlemoerachtig) en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

14. Keer de injectieflacon om, waarbij u ervoor zorgt dat de zuigerstaaf van de spuit nog steeds helemaal is ingeduwd. Trek voorzichtig aan de zuigerstaaf om alle oplossing via de injectieflaconadapter op te trekken in de spuit.

Opmerking: als u meer dan één injectieflacon met ALPROLIX per injectie gebruikt, moet elke injectieflacon afzonderlijk worden bereid volgens de hierboven vermelde instructies (stap 1 tot en met 13) en moet de spuit met het oplosmiddel worden verwijderd, terwijl de injectieflaconadapter op zijn plaats moet blijven. Een enkele, grote luerlockspuit kan worden gebruikt om de bereide inhoud van elk van de afzonderlijke injectieflacons op te trekken.



15. Maak de spuit los van de injectieflaconadapter door voorzichtig de injectieflacon weg te trekken en linksom te draaien.



16. Gooi de injectieflacon en de adapter weg.

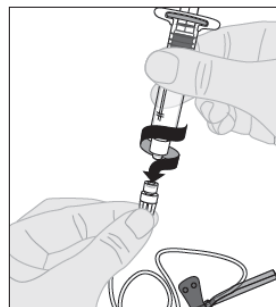
Opmerking: als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de dop van de spuit zorgvuldig op de punt van de spuit worden teruggeplaatst. Raak de punt van de spuit of de binnenkant van de dop niet aan.

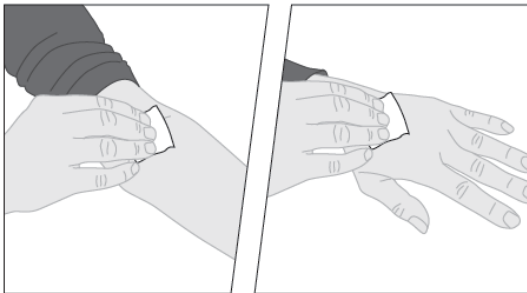
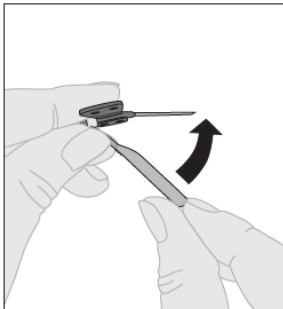
Na bereiding kan ALPROLIX vóór toediening tot 6 uur worden bewaard bij kamertemperatuur. Na die tijd moet het bereide ALPROLIX worden weggegooid. Beschermen tegen direct zonlicht.

### **Toediening (intraveneuze injectie):**

ALPROLIX moet met de in deze verpakking meegeleverde infusieset (E) worden toegediend.

1. Open de verpakking van de infusieset en verwijder de dop aan het uiteinde van het slangetje. Bevestig de spuit met de bereide ALPROLIX-oplossing aan het uiteinde van het slangetje van de infusieset door deze rechtsom te draaien.



2.	Indien nodig, breng dan een tourniquet aan. Maak de injectieplaats klaar door de huid goed schoon te vegen met het andere, in de verpakking meegeleverde alcoholdoekje.
	
3.	Verwijder eventueel lucht uit het slangetje van de infusieset door de zuigerstaaf langzaam naar beneden te duwen totdat de vloeistof de naald van de infusieset heeft bereikt. Duw de oplossing niet door de naald. Verwijder de heldere, plastic beschermdop van de naald.
4.	Breng de naald van de infusieset in een ader in, volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige, en verwijder de tourniquet. Als u daar de voorkeur aan geeft, kunt u een van de in de verpakking meegeleverde pleisters (G) gebruiken om de plastic vleugeltjes van de naald op hun plaats te houden op de injectieplaats. Het bereide product moet over een periode van enkele minuten intraveneus (in de ader) worden geïnjecteerd. Het is mogelijk dat uw arts uw aanbevolen injectiesnelheid verandert om het voor u aangenamer te maken.
5.	<p>Wanneer de injectie voltooid is en de naald is verwijderd, moet u de beschermdop van de naald omvouw en over de naald klikken.</p> 
6.	Gooi de gebruikte naald, alle ongebruikte oplossing, de spuit en de lege injectieflacon op veilige wijze weg in een daartoe bestemde container voor (scherp) medisch afval, aangezien deze materialen anderen schade kunnen toebrengen als ze niet op de juiste wijze worden afgevoerd. Materiaal niet opnieuw gebruiken.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2016  
Datum van laatste verlenging: 11 februari 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

05/01/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING  
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
New Hampshire  
03801  
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Norra Stationsgatan 93, 113 64  
Stockholm  
Zweden

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.



#### **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eftrenonacog alfa (recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit)

#### **2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Poeder: 250 I.E. eftrenonacog alfa (c. 50 I.E./ml na reconstitutie),

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poeder:

sucrose, histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel:

natriumchloride, water voor injectie

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters, 1 gaasverband

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Een instructie-video over de manier van bereiden en toedienen van ALPROLIX is beschikbaar door de QR-code te scannen met een smartphone of via de website

QR-code toe te voegen + <http://www.alprolix-instructions.com>

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruiken binnen 6 uur na reconstitutie.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst na bewaring bij kamertemperatuur.

Datum uit de koelkast genomen:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1098/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ALPROLIX 250

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ALPROLIX 250 I.E. poeder voor injectie

eftrenonacog alfa  
recombinant-stollingsfactor IX  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

250 I.E.

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eftrenonacog alfa (recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit)

#### **2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Poeder: 500 I.E. eftrenonacog alfa (c. 100 I.E./ml na reconstitutie),

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poeder:

sucrose, histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel:

natriumchloride, water voor injectie

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters, 1 gaasverband

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Een instructie-video over de manier van bereiden en toedienen van ALPROLIX is beschikbaar door de QR-code te scannen met een smartphone of via de website

QR-code toe te voegen + <http://www.alprolix-instructions.com>

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.



**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruiken binnen 6 uur na reconstitutie.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst na bewaring bij kamertemperatuur.

Datum uit de koelkast genomen:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1098/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

## **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ALPROLIX 500

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ALPROLIX 500 I.E. poeder voor injectie

eftrenonacog alfa  
recombinant-stollingsfactor IX  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

500 I.E.

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eftrenonacog alfa (recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit)

#### **2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Poeder: 1000 I.E. eftrenonacog alfa (c. 200 I.E./ml na reconstitutie),

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poeder:

sucrose, histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel:

natriumchloride, water voor injectie

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters, 1 gaasverband

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Een instructie-video over de manier van bereiden en toedienen van ALPROLIX is beschikbaar door de QR-code te scannen met een smartphone of via de website

QR-code toe te voegen + <http://www.alprolix-instructions.com>

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruiken binnen 6 uur na reconstitutie.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst na bewaring bij kamertemperatuur.

Datum uit de koelkast genomen:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1098/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

## **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ALPROLIX 1000

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ALPROLIX 1000 I.E. poeder voor injectie

eftrenonacog alfa  
recombinant-stollingsfactor IX  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1000 I.E.

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eftrenonacog alfa (recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit)

#### **2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Poeder: 2000 I.E. eftrenonacog alfa (c. 400 I.E./ml na reconstitutie),

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poeder:

sucrose, histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel:

natriumchloride, water voor injectie

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters, 1 gaasverband

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Een instructie-video over de manier van bereiden en toedienen van ALPROLIX is beschikbaar door de QR-code te scannen met een smartphone of via de website

QR-code toe te voegen + <http://www.alprolix-instructions.com>

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.



**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruiken binnen 6 uur na reconstitutie.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst na bewaring bij kamertemperatuur.

Datum uit de koelkast genomen:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1098/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

## **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ALPROLIX 2000

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ALPROLIX 2000 I.E. poeder voor injectie

eftrenonacog alfa  
recombinant-stollingsfactor IX  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2000 I.E.

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eftrenonacog alfa (recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit)

#### **2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)**

Poeder: 3000 I.E. eftrenonacog alfa (c. 600 I.E./ml na reconstitutie),

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poeder:

sucrose, histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel:

natriumchloride, water voor injectie

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters, 1 gaasverband

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Een instructie-video over de manier van bereiden en toedienen van ALPROLIX is beschikbaar door de QR-code te scannen met een smartphone of via de website

QR-code toe te voegen + <http://www.alprolix-instructions.com>

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruiken binnen 6 uur na reconstitutie.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst na bewaring bij kamertemperatuur.

Datum uit de koelkast genomen:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1098/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

## **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ALPROLIX 3000

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ALPROLIX 3000 I.E. poeder voor injectie

eftrenonacog alfa  
recombinant-stollingsfactor IX  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3000 I.E.

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor ALPROLIX  
natriumchloride  
water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**ALPROLIX 250 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**ALPROLIX 500 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**ALPROLIX 1000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**ALPROLIX 2000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**ALPROLIX 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

eftrenonacog alfa (recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ALPROLIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor de bereiding en toediening

### **1. Wat is ALPROLIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

ALPROLIX bevat de werkzame stof eftrenonacog alfa, een recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit. Factor IX is een eiwit, noodzakelijk voor het bloed om stolsels te vormen en bloedingen te stoppen, dat van nature in het lichaam wordt geproduceerd.

ALPROLIX is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij alle leeftijdsgroepen van patiënten met hemofilie B (erfelijke bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor IX).

ALPROLIX wordt bereid door recombinant-technologie zonder toevoeging van componenten die afkomstig zijn van mensen of dieren in het productieproces.

### **Hoe werkt dit middel?**

Bij patiënten met hemofilie B ontbreekt factor IX of werkt die niet goed. Dit middel wordt gebruikt om de ontbrekende of beschadigde factor IX te vervangen. ALPROLIX verhoogt het factor IX-gehalte in het bloed en corrigeert tijdelijk de bloedingsneiging. Het Fc-fusie-eiwit in dit middel verlengt de werkingsduur van het geneesmiddel.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Er bestaat een kleine kans dat u een anafylactische reactie (een ernstige, plotse allergische reactie) krijgt op ALPROLIX. Tekenen van allergische reacties kunnen bestaan uit jeuk over het hele lichaam, netelroos, benauwd gevoel op de borstkas, ademhalingsproblemen en lage bloeddruk. Als zich een of meer van deze symptomen voordoen, stop dan de injectie onmiddellijk en neem contact op met uw arts. Vanwege het risico op allergische reacties met factor IX moeten uw eerste toedieningen van ALPROLIX plaatsvinden onder medisch toezicht, waarbij de juiste medische zorg voor allergische reacties kan worden verstrekt.
- Neem contact op met uw arts als u denkt dat uw bloeding niet onder controle is met de dosis die u krijgt, aangezien daar diverse oorzaken voor kunnen zijn. De vorming van antistoffen (ook wel remmers genoemd) tegen factor IX is bijvoorbeeld een bekende complicatie die kan optreden tijdens de behandeling van hemofilie B. De antistoffen verhinderen dat de behandeling goed werkt. Uw arts zal dit controleren. Verhoog de totale dosis ALPROLIX niet om uw bloeding onder controle te krijgen zonder eerst contact op te nemen met uw arts.

Patiënten met een factor IX-remmer lopen mogelijk een groter risico op anafylaxie tijdens latere behandeling met factor IX. Als u allergische reacties heeft, zoals ze hierboven worden beschreven, moet u daarom worden getest op de aanwezigheid van een remmer.

Factor IX-producten kunnen leiden tot een groter risico op ongewenste bloedstolsels in uw lichaam, met name indien u risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van bloedstolsels. Symptomen van een mogelijk ongewenst bloedstolsel kunnen bestaan uit: pijn en/of gevoeligheid in de buurt van een ader, onverwachte zwelling van een arm of been, of plotselinge kortademigheid of ademhalingsproblemen.

### Voorvallen die verband houden met het hart en de bloedvaten

Als u is verteld dat u een hartziekte heeft of risico loopt op een hartziekte, moet u extra voorzichtig zijn wanneer u factor IX gebruikt en contact opnemen met uw arts.

### Complicaties die verband houden met de katheter

Als u een centraalveneuze lijn (katheter) nodig heeft, dient rekening te worden gehouden met het risico op complicaties die verband houden met de centraalveneuze lijn, waaronder lokale infecties, aanwezigheid van bacteriën in het bloed en bloedstolsels ter hoogte van de katheter.

### Documentatie

Het verdient ten stelligste aanbeveling dat de productnaam en het partijnummer telkens worden genoteerd wanneer ALPROLIX wordt toegediend.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast ALPROLIX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

ALPROLIX heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **ALPROLIX bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is. In geval van behandeling met meerdere injectieflacons, moet rekening worden gehouden met het totale natriumgehalte.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Een arts die ervaren is in de zorg voor patiënten met hemofilie zal de behandeling met ALPROLIX starten. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld (zie rubriek 7). Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

ALPROLIX wordt gegeven met een injectie in een ader. U kunt of iemand anders kan het toedienen nadat u of die andere persoon de juiste training heeft gehad. Uw arts bepaalt de dosis (in Internationale Eenheden of “I.E.”) die u krijgt. De dosis zal afhankelijk zijn van uw persoonlijke behoefte aan vervanging van factor IX en van het feit of het wordt gebruikt voor de preventie of behandeling van bloedingen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat uw bloeding niet onder controle is met de dosis die u krijgt.

Hoe vaak u een injectie nodig heeft, hangt af van hoe goed het middel bij u werkt. Uw arts zal de aangewezen laboratoriumtesten uitvoeren om zeker te zijn dat het factor IX-gehalte in uw bloed toereikend is.

### **Behandeling van bloedingen**

De dosis ALPROLIX wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de streefwaarden voor factor IX. De streefwaarden voor factor IX hangen af van de ernst en plaats van de bloeding.

### **Preventie van bloedingen**

Indien u ALPROLIX gebruikt om bloedingen te voorkomen, zal uw arts de dosis voor u berekenen.

De gebruikelijke dosis ALPROLIX is 50 I.E. per kg lichaamsgewicht, eenmaal per week gegeven, of 100 I.E. per kg lichaamsgewicht, eenmaal elke 10 dagen gegeven. Uw arts kan de dosis of het interval aanpassen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere perioden tussen doseringen of hogere doses noodzakelijk zijn.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

ALPROLIX kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van alle leeftijden. Bij kinderen jonger dan 12 jaar is het mogelijk dat hogere doses nodig zijn of dat injecties vaker moeten worden gegeven en de gebruikelijke dosis is 50 tot 60 I.E. per kg lichaamsgewicht, eenmaal elke 7 dagen gegeven.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts. U moet dit geneesmiddel altijd gebruiken precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien uw dosis toe zodra u hieraan denkt en ga daarna verder met uw normale doseringsschema. Als u er niet zeker van bent wat u moet doen, vraag dit dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop het gebruik van ALPROLIX niet zonder uw arts te hebben geraadpleegd. Als u stopt met het gebruik van ALPROLIX, is het mogelijk dat u niet langer beschermd bent tegen bloedingen of dat een bloeding op dat moment niet stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als ernstige, plotse allergische reacties (anafylactische reactie) optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u een van de volgende symptomen van allergische reacties heeft: zwelling van het gezicht, huiduitslag, jeuk over het hele lichaam, netelroos, benauwd gevoel op de borstkas, ademhalingsproblemen, branderig en stekend gevoel op de plaats van de injectie, koude rillingen, overmatig blozen, hoofdpijn, algemeen gevoel van onwel zijn, misselijkheid, rusteloosheid, snelle hartslag en lage bloeddruk.

Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met factor IX-geneesmiddelen, kunnen zich vaak (bij maximaal 1 op de 10 patiënten) remmers vormen (zie rubriek 2). Als dit gebeurt, kan het geneesmiddel minder goed gaan werken en kan uw kind aanhoudende bloedingen krijgen. Als dit gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen tot 1 op de 10 personen treffen):** hoofdpijn, gevoelloosheid of tintelingen van de mond, pijn in uw zijde met bloed in uw urine (obstructieve uropathie) en roodheid op de injectieplaats.

Kinderen die niet eerder met factor IX-geneesmiddelen zijn behandeld: factor IX-remmers, overgevoeligheid.

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen tot 1 op de 100 personen treffen):** duizeligheid, veranderingen in smaakwaarneming, slecht ruikende adem, zich moe voelen, pijn op de injectieplaats, snelle hartslag, bloed in de urine (hematurie), pijn in uw zijde (nierkoliek), lage bloeddruk en verminderde eetlust.

**Bijwerkingen met de frequentie ‘niet bekend’ (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):** plotse, ernstige allergische reactie en levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Gebruik dit geneesmiddel niet als het langer dan 6 maanden bij kamertemperatuur werd bewaard.

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Als alternatief kan ALPROLIX worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 30 °C) gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Noteer op de doos de datum waarop ALPROLIX uit de koelkast werd genomen en bij kamertemperatuur werd geplaatst. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst.

Wanneer u ALPROLIX heeft bereid, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Als u de bereide oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken, moet deze binnen 6 uur worden gebruikt indien bewaard bij kamertemperatuur. De oplossing mag na bereiding niet in de koelkast worden geplaatst. Bescherm de oplossing tegen direct zonlicht.

De bereide oplossing is helder tot licht paarlemoerachtig (glanzend) en kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gooi ongebruikte oplossing op de juiste manier weg. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

#### Poeder:

- De werkzame stof in dit middel is eftrenonacog alfa (een recombinant-stollingsfactor IX, Fc-fusie-eiwit). Elke injectieflacon van ALPROLIX bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000 of 3000 I.E. eftrenonacog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, histidine, mannitol, polysorbaat 20, natriumhydroxide en zoutzuur. Zie rubriek 2 als u een natriumbepert dieet (zoutarm dieet) volgt.

**Oplosmiddel:**

5 ml natriumchloride en water voor injecties

**Hoe ziet ALPROLIX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

ALPROLIX wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een wit tot gebroken wit poeder of een 'cake'. Het oplosmiddel dat wordt geleverd voor het bereiden van de oplossing, is een heldere, kleurloze oplossing. Na de bereiding is de oplossing helder tot licht glanzend en kleurloos.

Elke verpakking van ALPROLIX bevat 1 injectieflacon met poeder, 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstaaf, 1 injectieflaconadapter, 1 infusieset, 2 alcoholdoekjes, 2 pleisters en 1 gaasverband.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zweden

Telefoon: +46 8 697 20 00

**Fabrikant**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Norra Stationsgatan 93

SE-113 64 Stockholm

Zweden

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

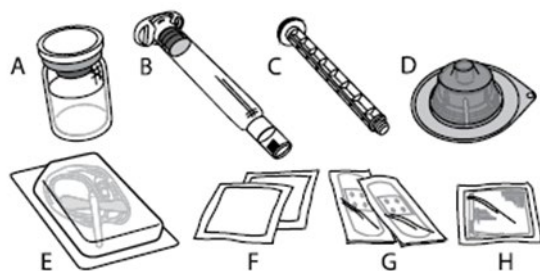
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Draai de bijsluiter om voor rubriek 7, Instructies voor de bereiding en toediening.

**7. Instructies voor de bereiding en toediening**

De procedure hieronder beschrijft de bereiding en toediening van ALPROLIX.

ALPROLIX wordt toegediend met een intraveneuze (i.v., in een ader) injectie nadat het poeder voor injectie is opgelost met het in de voorgevulde spuit meegeleverde oplosmiddel. De verpakking van ALPROLIX bevat:


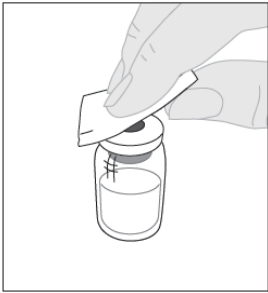


- A) 1 injectieflacon met poeder
- B) 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit
- C) 1 zuigerstaaf
- D) 1 adapter voor de injectieflacon
- E) 1 infusieset
- F) 2 alcoholdoekjes
- G) 2 pleisters
- H) 1 gaasverband

ALPROLIX mag niet met andere oplossingen voor injectie of infusie gemengd worden.

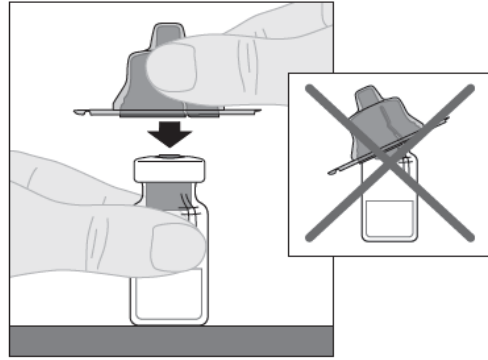
Was uw handen voordat u de verpakking opent.

**Bereiding:**

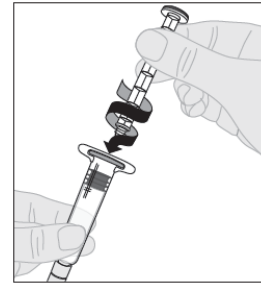
1.	Controleer de naam en de sterkte die op de verpakking staan vermeld, om zeker te zijn dat de verpakking het juiste geneesmiddel bevat. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos van ALPROLIX. Gebruik het geneesmiddel niet na de uiterste houdbaarheidsdatum.	
2.	Als ALPROLIX in een koelkast is bewaard, laat dan vóór gebruik de injectieflacon met ALPROLIX (A) en de spuit met het oplosmiddel (B) op kamertemperatuur komen. Gebruik geen andere methode voor het opwarmen van de injectieflacon en de voorgevulde spuit.	
3.	Plaats de injectieflacon op een schoon, vlak oppervlak. Verwijder de plastic <i>flip-off</i> dop van de injectieflacon.	
4.	Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een van de in de verpakking meegeleverde alcoholdoekjes (F) en laat aan de lucht drogen. Raak de bovenkant van de injectieflacon niet aan en laat deze nergens mee in aanraking komen wanneer hij is schoongeveegd.	
5.	Verwijder het papieren beschermlijpje van de heldere, plastic injectieflaconadapter (D). Verwijder de adapter niet uit zijn beschermdop. Raak de binnenkant van de verpakking van de injectieflaconadapter niet aan.	



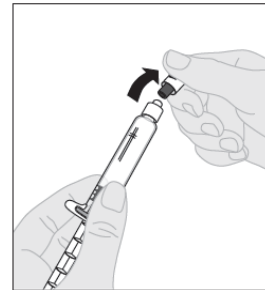
6. Plaats de injectieflacon op een vlak oppervlak. Houd de injectieflaconadapter in zijn beschermdop vast en plaats hem recht over de bovenkant van de injectieflacon. Duw de adapter stevig naar beneden tot hij op zijn plaats vastklikt op de bovenkant van de injectieflacon, waarbij de pin van de adapter door de stop van de injectieflacon prikt.



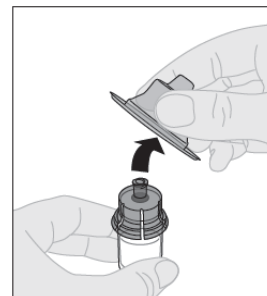
7. Bevestig de zuigerstaaf (C) op de spuit met het oplosmiddel door de top van de zuigerstaaf in de opening in de plunjer van de spuit in te brengen. Draai de zuigerstaaf stevig rechtsom totdat hij stevig in de plunjer van de spuit is ingebracht.



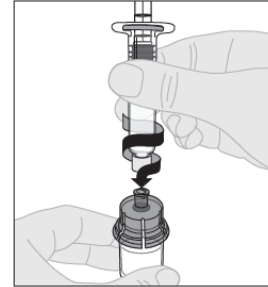
8. Breek de witte, beveiligde, plastic dop van de spuit met het oplosmiddel af door de perforatie van de dop te buigen tot hij loskomt. Leg de dop opzij door hem met de bovenkant naar beneden te leggen op een vlak oppervlak. Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.



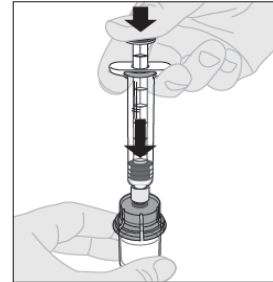
9. Verwijder de beschermdop van de adapter en gooi hem weg.



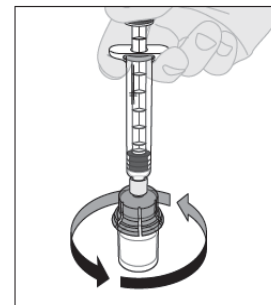
10. Breng de spuit met het oplosmiddel aan op de injectieflaconadapter door de punt van de spuit in de opening van de adapter in te brengen. Duw stevig en draai de spuit rechtsom totdat hij stevig vastzit.



11. Druk langzaam de zuigerstaaf naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon met ALPROLIX te injecteren.



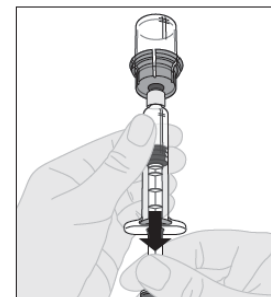
12. Zwenk voorzichtig met de injectieflacon, terwijl de spuit nog steeds op de adapter is bevestigd en de zuigerstaaf naar beneden is ingeduwd, totdat het poeder is opgelost. Niet schudden.



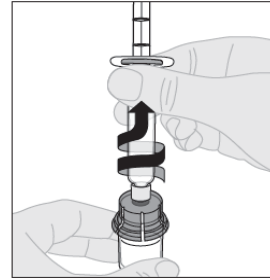
13. De uiteindelijke oplossing moet vóór toediening worden gecontroleerd door hem goed te bekijken. De oplossing moet helder tot licht paarsemoerachtig (glanzend) en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

14. Keer de injectieflacon om, waarbij u ervoor zorgt dat de zuigerstaaf van de spuit nog steeds helemaal is ingeduwd. Trek voorzichtig aan de zuigerstaaf om alle oplossing via de injectieflaconadapter op te trekken in de spuit.

Opmerking: als u meer dan één injectieflacon met ALPROLIX per injectie gebruikt, moet elke injectieflacon afzonderlijk worden bereid volgens de hierboven vermelde instructies (stap 1 tot en met 13) en moet de spuit met het oplosmiddel worden verwijderd, terwijl de injectieflaconadapter op zijn plaats moet blijven. Een enkele, grote luerlocksprit kan worden gebruikt om de bereide inhoud van elk van de afzonderlijke injectieflacons op te trekken.



15. Maak de spuit los van de injectieflaconadapter door voorzichtig de injectieflacon weg te trekken en linksom te draaien.



16. Gooi de injectieflacon en de adapter weg.

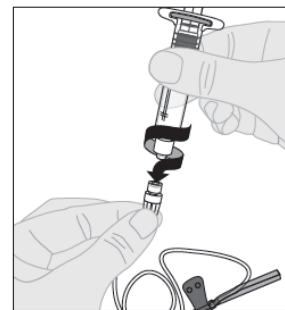
Opmerking: als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de dop van de spuit zorgvuldig op de punt van de spuit worden teruggeplaatst. Raak de punt van de spuit of de binnenkant van de dop niet aan.

Na bereiding kan ALPROLIX vóór toediening tot 6 uur worden bewaard bij kamertemperatuur. Na die tijd moet het bereide ALPROLIX worden weggegooid. Beschermen tegen direct zonlicht.

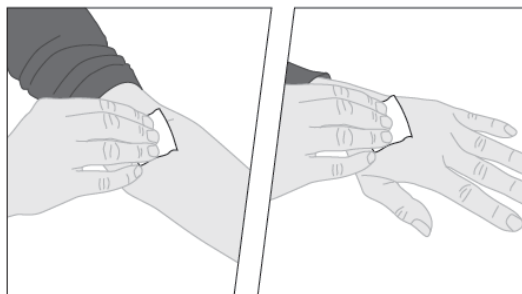
### **Toediening (intraveneuze injectie):**

ALPROLIX moet met de in deze verpakking meegeleverde infusieset (E) worden toegediend.

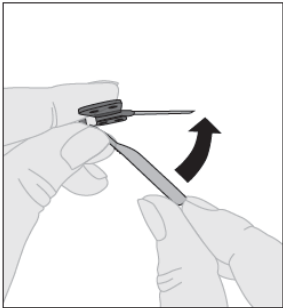
1. Open de verpakking van de infusieset en verwijder de dop aan het uiteinde van het slangetje. Bevestig de spuit met de bereide ALPROLIX-oplossing aan het uiteinde van het slangetje van de infusieset door deze rechtsom te draaien.



2. Indien nodig, breng dan een tourniquet aan. Maak de injectieplaats klaar door de huid goed schoon te vegen met het andere, in de verpakking meegeleverde alcoholdoekje.



3. Verwijder eventueel lucht uit het slangetje van de infusieset door de zuigerstaaf langzaam naar beneden te duwen totdat de vloeistof de naald van de infusieset heeft bereikt. Duw de oplossing niet door de naald. Verwijder de heldere, plastic beschermdop van de naald.

4.	<p>Breng de naald van de infusieset in een ader in, volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige, en verwijder de tourniquet. Als u daar de voorkeur aan geeft, kunt u een van de in de verpakking meegeleverde pleisters (G) gebruiken om de plastic vleugeltjes van de naald op hun plaats te houden op de injectieplaats. Het bereide product moet over een periode van enkele minuten intraveneus (in de ader) worden geïnjecteerd. Het is mogelijk dat uw arts uw aanbevolen injectiesnelheid verandert om het voor u aangenamer te maken.</p>
5.	<p>Wanneer de injectie voltooid is en de naald is verwijderd, moet u de beschermdop van de naald omvouwen en over de naald klikken.</p> 
6.	<p>Gooi de gebruikte naald, alle ongebruikte oplossing, de spuit en de lege injectieflacon op veilige wijze weg in een daartoe bestemde container voor (scherp) medisch afval, aangezien deze materialen anderen schade kunnen toebrengen als ze niet op de juiste wijze worden afgevoerd. Materiaal niet opnieuw gebruiken.</p>

#### **BIJLAGE IV**

#### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor eftrenonacog alfa, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve *de-challenge* en/of *re-challenge* en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat er een oorzakelijk verband is tussen eftrenonacog alfa en **anafylactische shock**. Momenteel wordt alleen 'Anafylactische reactie' vermeld in de samenvatting van de productkenmerken. Aangezien 'Anafylactische shock' ernstiger is dan anafylactische reactie, moet het afzonderlijk worden vermeld.

Het PRAC heeft de conclusie getrokken dat de productinformatie van producten die eftrenonacog alfa bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

## Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.8**

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Immuunsysteemaandoeningen met een frequentie 'niet bekend': **Anafylactische shock**

## Bijsluiter

- **Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen**

**Bijwerkingen met de frequentie 'niet bekend' (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): plotse, ernstige allergische reactie en levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock).**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) in met de door het PRAC getrokken algemene conclusies en redenen voor de aanbeveling

## Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor eftrenonacog alfa is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat eftrenonacog alfa bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.