

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX indeholder ca. 250 IU (50 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa efter rekonstitution.

ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX indeholder ca. 500 IU (100 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa efter rekonstitution.

ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX indeholder ca. 1000 IU (200 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa efter rekonstitution.

ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX indeholder ca. 2000 IU (400 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa efter rekonstitution.

ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3000 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX indeholder ca. 3000 IU (600 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA), eftrenonacog alfa efter rekonstitution.

Styrken (IU) bestemmes ved hjælp af den Europæiske Farmakopés 1-trins-koagulationstest. Den specifikke aktivitet af ALPROLIX er 55-84 IU/mg protein.

Eftrenonacog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein (rFIXFc)) har 867 aminosyrer. Det er et faktorpræparat af høj renhed, fremstillet ved hjælp af dna-teknologi i en cellelinje fra en human embryonisk nyre (HEK) uden tilsætning af eksogene proteiner fra mennesker eller dyr i cellekulturen, oprensningen eller den endelige formulering.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
0,3 mmol (6,4 mg) natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Lyofiliseret hvidt til offwhite pulver.

Solvens: Klar til farveløs opløsning.

pH: 6,5 til 7,5

Osmolalitet: 255 til 345 mOsm/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel).

ALPROLIX kan anvendes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Monitorering af behandlingen

Under behandlingen tilrådes passende bestemmelse af faktor IX-niveauet som guide for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne injektioner. Den enkelte patient kan have variationer i responset på faktor IX og udvise forskellige halveringstider og genfinding. Dosering baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige og overvægtige patienter. Især i tilfælde af større kirurgiske indgreb er det afgørende at monitorere substitutionsbehandlingen meget nøje ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor IX-aktivitet i plasma).

Når der anvendes en 1-trins-koagulationsanalyse baseret på *in vitro* tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse af faktor IX-aktiviteten i patientens blodprøver, kan resultaterne af faktor IX-aktiviteten i plasma påvirkes signifikant af både aPTT-reagenstypen og den referencestandard, der anvendes i analysen. Det er af speciel vigtighed ved skift af laboratorium og/eller reagens anvendt til analysen. Målinger med en 1-trins-koagulationsanalyse, hvor der anvendes et kaolinbaseret aPTT-reagens, vil sandsynligvis føre til en for lav estimering af aktivitetsniveauet.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor IX-manglen, blødningsstedet og omfanget af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af administrerede enheder af faktor IX udtrykkes i internationale enheder (IU), som er relateret til den gældende WHO-standard for faktor IX-præparater. Faktor IX-aktiviteten i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i IU (i forhold til en international standard for faktor IX i plasma).

En international enhed (IU) rekombinant faktor IX Fc-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den påkrævede dosis rekombinant faktor IX Fc er baseret på det empiriske fund, at 1 IU faktor IX pr. kg legemsvægt øger faktor IX-aktiviteten i plasma med 1 % af den normale aktivitet (IU/dl). Den påkrævede dosis bestemmes ved hjælp af den følgende formel:

Påkrævede enheder = legemsvægt (kg) × ønsket faktor IX-stigning (%) (IU/dl) × {den reciprokke værdi af observeret genfindning (IU/kg pr. IU/dl)}

Den mængde, som skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde. Hvis der er behov for en gentagen dosis for at kontrollere blødningen, skal ALPROLIX' langvarige halveringstid tages i betragtning (se pkt. 5.2). Tiden til maksimal aktivitet forventes ikke at være forsinket.

Såfremt de nedenfor anførte blødningsepisoder indtræffer, bør faktor IX-aktiviteten ikke falde til under det nedenfor angivne plasma-aktivitetsniveau (i % af normalværdien eller IU/dl) i den pågældende periode. Tabel 1 kan anvendes som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Tabel 1: Guide til ALPROLIX-dosering ved behandling af blødningsepisoder og ved kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/Type af kirurgisk indgreb	Nødvendigt faktor IX-niveau (%) (IU/dl)	Dosishyppighed (timer)/ Behandlingsvarighed (dage)
<u>Blødning</u>		
Tidlig hæmartrose, blødning i muskel eller mund	20-40	Injektionen gentages hver 48. time, indtil blødningsepisoden, indikeret ved smerter, er ophørt, eller heling er opnået.
Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Injektionen gentages hver 24. til 48. time, indtil smerter og akut funktionsnedsættelse er ophørt.
Livstruende blødninger	60-100	Injektionen gentages hver 8. til 24. time, indtil faren er ovre.
<u>Kirurgi</u>		
Mindre kirurgi, herunder tandudtrækning	30-60	Injektionen gentages efter 24 timer efter behov, indtil heling er opnået ¹ .
<u>Større kirurgi</u>	80-100 (præ- og postoperativt)	Injektionen gentages hver 8. til 24. time efter behov indtil tilstrækkelig sårheling, og derefter fortsættes behandling i mindst 7 dage for at opretholde en faktor IX-aktivitet på 30 % til 60 % (IU/dl).

¹ Hos nogle patienter og under visse omstændigheder kan doseringsintervallet forlænges op til 48 timer (se pkt. 5.2 for farmakokinetiske data).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødning er det anbefalede startprogram enten:

- 50 IU/kg én gang ugentligt, justér dosis på basis af individuelt respons, eller
- 100 IU/kg én gang hver 10. dag, justér intervallet på basis af individuelt respons. Nogle patienter, der er velkontrollerede på et behandlingsprogram med dosering én gang hver 10. dag, kan behandles med et interval på 14 dage eller længere.

Den højeste anbefalede profylaktiske dosis er 100 IU/kg.

Ældre population

Der er begrænset erfaring hos patienter ≥ 65 år.

Pædiatrisk population

Det kan være nødvendigt med højere eller hyppigere doser til børn under 12 år, og den anbefalede startdosis er 50-60 IU/kg hver 7. dag. For unge i alderen 12 år og derover er dosisanbefalingerne de samme som for voksne. Se pkt. 5.1 og 5.2.

Den højeste anbefalede profylaktiske dosis er 100 IU/kg.

Administration

Intravenøs anvendelse.

I tilfælde af selvadministration eller administration af en omsorgsperson er det nødvendigt med en passende træning.

ALPROLIX bør injiceres intravenøst i løbet af flere minutter. Administrationshastigheden bør fastlægges ud fra patientens komfortniveau, og den bør ikke overstige 10 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er blevet indberettet med ALPROLIX. Patienterne skal instrueres om omgående at afbryde anvendelsen af lægemidlet og kontakte lægen, hvis der opstår symptomer på overfølsomhedsreaktioner. Patienterne skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af anafylaktisk shock skal standardbehandling af shock iværksættes.

Inhibitorer

Efter gentagen behandling med humane koagulationsfaktor IX-præparater bør patienten overvåges for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), som skal kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) ved hjælp af passende biologisk testing.

Der har været litteraturreporter, som viste en korrelation mellem fremkomsten af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Derfor skal patienter, der oplever allergiske reaktioner, evalueres for tilstedeværelse af en inhibitor. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitorer kan have en øget risiko for anafylaksi ved en efterfølgende provokation med faktor IX.

Da der er en risiko for allergiske reaktioner med faktor IX-præparater, skal de indledende administrationer af faktor IX, i henhold til den behandlende læges bedømmelse, udføres under overvågning af en læge, hvor den korrekte behandling af allergiske reaktioner kan gives.

Tromboemboli

Da der er en potentiel risiko for tromboemboliske komplikationer med faktor IX-præparater, skal der iværksættes klinisk overvågning med passende biologisk testing for tidlige tegn på trombotisk og komsumptiv koagulopati, når præparatet administreres til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til spædbørn eller til patienter med risiko for trombotiske fænomener eller dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Fordelen ved behandling med ALPROLIX i disse situationer bør vejes op imod risikoen for disse komplikationer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor IX-præparater øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet, overvejes.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

Overvejelser angående hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. I tilfælde af behandling med flere hætteglas, skal det totale natriumindhold tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem ALPROLIX og andre lægemidler. Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med ALPROLIX. Der blev udført en undersøgelse af overførsel via placenta hos mus (se pkt. 5.3). På grund af den sjældne forekomst af hæmofili B hos kvinder foreligger der ikke data angående anvendelse af faktor IX under graviditet og amning. Derfor bør faktor IX kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er absolut nødvendigt.

Fertilitet

Der foreligger ingen data angående fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsstudier med ALPROLIX hos dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ALPROLIX påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, rødme, generaliseret urticaria, hovedpine, urticaria, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde føre til svær anafylaksi (herunder shock). I nogle tilfælde blev disse reaktioner forværret til svær anafylaksi, og de opstod tidsmæssigt tæt på udviklingen af faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Nefrotisk syndrom er blevet rapporteret efter forsøg på induktion af immuntolerans hos patienter med hæmofili B og faktor IX-inhibitorer og tidligere allergisk reaktion.

Patienter med hæmofili B kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter administration af faktor IX-præparater, med en større risiko for præparater med lav renhed. Anvendelse af faktor IX-præparater med lavere renhed er blevet forbundet med myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venøs trombose og lungeemboli. Anvendelse af faktor IX med høj renhed er i sjældne tilfælde forbundet med tromboemboliske komplikationer.

Tabel over bivirkninger

Tidligere behandlede patienter (*previously treated patients*, PTP'er): I alt 153 patienter med svær hæmofili B blev observeret i kliniske fase III-studier og et forlængelsesstudie. Der blev overvåget for bivirkninger i 561 forsøgspersonår i alt. Det totale antal eksponeringsdage var 26.106 med en median på 165 (interval 1 til 528) eksponeringsdage pr. person.

Tidligere ubehandlede patienter (*previously untreated patients*, PUP'er): I alt 33 patienter med svær hæmofili B blev observeret i ét klinisk studie. Der blev overvåget for bivirkninger i 57,51 forsøgspersonår i alt. Det totale antal eksponeringsdage var 2.233 med en median på 76 (interval 1 til 137) eksponeringsdage pr. person.

Tabel 2, som vises nedenfor, er opdelt i henhold til MedDRA-systemorganklasser (SOC og foretrukken term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Tabellen anfører bivirkninger indberettet i kliniske studier og identificeret efter markedsføring.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret for ALPROLIX

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighedskategori
Blod og lymfesystem	Faktor IX-hæmning	Almindelig ¹
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig ¹
	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Anafylaktisk shock	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Appetitløshed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Oral paræstesi	Almindelig
	Dårlig ånde	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Obstruktiv uropati	Almindelig
	Hæmaturi	Ikke almindelig
	Nyrekolik	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Erytem på injektionsstedet	Almindelig
	Træthed	Ikke almindelig
	Smerter på infusionsstedet	Ikke almindelig

¹ Hyppighederne er baseret på forekomsten i studier med PUP'er. Begge hændelser af factor IX-hæmning og overfølsomhed forekom hos en enkelt PUP i studie IV. Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I løbet af hele det kliniske studieprogram udviklede én patient (tidligere ubehandlet) i studie IV en lav titer faktor IX-inhibitor forbundet med overfølsomhed (se pkt. 5.1). Der er blevet observeret udvikling af faktor IX-inhibitorer samt overfølsomhed (herunder anafylaksi) efter markedsføring.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som for voksne. For omfanget og alderskarakteriseringen af børn i sikkerhedsdatabasen, se pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virksomheden af en højere end anbefalet dosering af ALPROLIX er ikke blevet karakteriseret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika, koagulationsfaktor IX, ATC-kode: B02BD04.

Virkningsmekanisme

Faktor IX er et enkeltkædet glykoprotein med en molekylvægt på ca. 55.000 Dalton. Det er en vitamin K-afhængig koagulationsfaktor. Faktor IX aktiveres af faktor XIa i den interne (*intrinsic*) koagulationskaskade, og af faktor VII/vævsfaktorkompleks i den eksterne (*extrinsic*) kaskade. Aktiveret faktor IX i kombination med aktiveret faktor VIII aktiverer faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der dannes et koagel. Hæmofili B er en kønsbundet arvelig koagulationssygdom, der skyldes nedsat niveau af faktor IX, hvilket fører til blødning i led, muskler og indre organer, enten spontant eller som følge af utilsigtet eller kirurgisk traume. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauet af faktor IX, hvilket muliggør en midlertidig korrigering af faktormanglen og af blødningstendensen.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) er et langtidsvirkende, 100 procent rekombinant fusionsprotein, der består af human koagulationsfaktor IX, som er kovalent bundet til Fc-domænet i humant immunglobulin G1 og fremstillet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Fc-regionen i humant immunglobulin G1 binder til den neonatale Fc-receptor. Denne receptor udtrykkes hele livet igennem som en del af den naturligt forekommende reaktionsvej, der beskytter immunglobuliner mod lysosomal nedbrydning ved at sende disse proteiner tilbage i kredsløbet, hvilket resulterer i deres lange halveringstid i plasma.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALPROLIX' sikkerhed, virkning og farmakokinetik er blevet evalueret i to multinationale, åbne pivotale studier hos tidligere behandlede patienter (PTP'er): et fase III-studie hos voksne og unge, der omtales som studie I, og et pædiatrisk fase III-studie, der omtales som studie II (se Pædiatrisk population). ALPROLIX' sikkerhed og virkning blev også evalueret hos tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) med svær hæmofili B (studie IV), se Pædiatrisk population.

Studie I sammenlignede virkningen af to profylaktiske behandlingsprogrammer (fast ugentligt interval med en dosering på 50 IU/kg, og individuelt interval med 100 IU/kg startende hver 10. dag) med behovsbehandling. I studiet indgik i alt 123 tidligere behandlede mænd (i alderen 12 til 71 år) med svær hæmofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Alle patienter fik behandling med ALPROLIX og blev fulgt i op til 77 uger.

Ud af 123 forsøgspersoner, som gennemførte studie I, indgik 93 i studie III (forlængelsesstudie) med en median total opfølgningstid på 6,5 år.

Det skal bemærkes, at annualiseret blødningshyppighed (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) for forskellige faktorkoncentrater og i forskellige kliniske studier ikke kan sammenlignes.

Fast ugentlig profylakse og individuelle intervaller

Den mediane ugentlige dosis for forsøgspersoner i armen med en fast ugentlig dosis var 45,17 IU/kg (interkvartil interval (*interquartile range*, IQR) 38,1-53,7) i studie I. Den tilsvarende median for ABR hos forsøgspersoner, der kunne evalueres for virkning, var 2,95 (IQR: 1,01-4,35), og vedblev med at være tilsvarende i hele studie III (1,85 IQR: 0,76-4,0). Forsøgspersonerne havde en median på 0,38 (IQR: 0,00-1,43) spontane ledblødninger i studie III.

For forsøgspersoner i armen med individuelle intervaller var det mediane doseringsinterval 12,53 dage (IQR: 10,4-13,4) i studie I. Den tilsvarende median for ABR var 1,38 (IQR: 0,00-3,43), og vedblev med at være tilsvarende i hele studie III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Doseringsintervaller og faktorforbruget vedblev med at være tilsvarende i studie III (forlængelsesstudie), sammenlignet med studie I for begge profylaktiske programmer.

42 % personer, der fik individuel profylakse, oplevede ingen blødningsepisoder, og 23,0 % af forsøgspersonerne, der fik ugentlig profylakse, oplevede ingen blødningsepisoder. En mindre andel af forsøgspersonerne i gruppen med profylakse med individuelt interval end i gruppen med ugentlig profylakse havde ≥ 1 målløst ved *baseline* (hhv. 27,6 % og 57,1 %).

Behandling af blødning

Ud af de 636 blødningsepisoder, der blev observeret i studie I, blev 90,4 % kontrolleret med 1 injektion og samlet blev 97,3 % kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Median gennemsnitsdosis pr. injektion til at behandle en blødningsepisode var 46,07 (IQR: 32,86-57,03) IU/kg. Den mediane totaldosis til behandling af en blødningsepisode var 51,47 IU/kg (IQR: 35,21-61,73) i armen med ugentlig profylakse, 49,62 IU/kg (IQR: 35,71-94,82) i armen med profylakse med individuelt interval og 46,58 IU/kg (IQR: 33,33-59,41) i armen med behandling ved behov.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse)

Der blev udført og evalueret i alt 35 større kirurgiske indgreb hos 22 forsøgspersoner (21 voksne og unge og 1 pædiatrisk patient <12 år) i studie I og studie III. Ud af de 35 større operationer krævede 28 operationer (80,0 %) en enkelt præoperativ dosis til at opretholde hæmostase under operationen. Median gennemsnitsdosis pr. injektion til at opretholde hæmostase under operationen var 94,7 IU/kg (interval 49 til 152 IU/kg). Den totale dosis på operationsdagen var i intervallet fra 49 til 341 IU/kg, og den totale dosis i den 14-dages perioperative periode var i intervallet fra 60 til 1.947 IU/kg.

Det hæmostatiske respons blev klassificeret som fremragende eller godt i 100 % af de større operationer.

Pædiatrisk population

Studie II inkluderede i alt 30 tidligere behandlede drenge med svær hæmofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Patienterne var under 12 år (15 var <6 år, og 15 var 6 til <12 år). Alle patienter fik behandling med ALPROLIX, og de blev fulgt i op til 52 uger.

Alle 30 patienter blev behandlet med ALPROLIX i et profylaktisk doseringsprogram startende med 50-60 IU/kg hver 7. dag med dosisjustering til maksimalt 100 IU/kg og dosering mindst én gang ugentligt og maksimalt to gange ugentligt. Ud af 30 patienter, der havde gennemført studie II, indgik 27 i studie III (forlængelsesstudie). Mediantiden i studie II+III var 2,88 år, og median antal eksponeringsdage var 166.

Studie IV inkluderede 33 tidligere ubehandlede pædiatriske patienter (PUP'er) med svær hæmofili B (≤ 2 % endogen faktor IX-aktivitet). Medianalderen ved inklusion var 0,6 år (interval 0,08 til 2 år), 78,8 % af forsøgspersonerne var under 1 år gamle. Det samlede mediane antal uger med ALPROLIX var 83,01 (interval 6,7 til 226,7 uger), og det samlede mediane antal eksponeringsdage var 76 dage (interval 1 til 137 dage).

Individuelt profylaktisk program

I studie II var den mediane gennemsnitlige ugentlige dosis af ALPROLIX 59,40 IU/kg (interkvartilt interval 52,95 til 64,78 IU/kg) for forsøgspersoner <6 år og 57,78 IU/kg (interkvartilt interval 51,67 til 65,01 IU/kg) for forsøgspersoner 6 til <12 år. Det overordnede mediane doseringsinterval var 6,99 dage (interkvartilt interval 6,94 til 7,03) uden forskel i det mediane doseringsinterval mellem alderskohorterne. Med undtagelse af en patient, hvor den sidste ordinerede dosis var 100 IU/kg hver 5. dag, var den sidste ordinerede dosis for de andre 29 patienter op til 70 IU/kg hver 7. dag. Der forekom ikke blødningsepisoder hos 33 % af de pædiatriske forsøgspersoner. Doseringsintervaller og faktorforbrug vedblev med at være tilsvarende i studie III, sammenlignet med studie II.

Den mediane årlige blødningshyppighed hos forsøgspersoner <12 år, der kunne evalueres for virkning, var 1,97 (interkvartilt interval 0,00 til 3,13) i studie II, og blev ved med at være tilsvarende i hele studie III (forlængelsesstudie).

Hos PUP'er (studie IV) var den mediane gennemsnitlige ugentlige dosis af ALPROLIX 57,96 IU/kg (interkvartilt interval 52,45 til 65,06 IU/kg), og det mediane gennemsnitlige doseringsinterval var 7 dage (interkvartilt interval 6,95 til 7,12 dage). Doseringsintervaller og faktorforbrug var stadig tilsvarende i studie IV sammenlignet med studie II og III. For PUP'er, der fik profylaktisk behandling, oplevede 8 (28,6 %) af forsøgspersonerne ingen blødningsepisoder. Samlet median ABR for forsøgspersoner i det profylaktiske behandlingsprogram var 1,24 (interkvartilt interval 0,0 til 2,49).

Behandling af blødningsepisoder: Ud af de 60 blødningsepisoder, der blev observeret i studie II, blev 75 % kontrolleret med 1 injektion, og samlet blev 91,7 % af blødningsepisoderne kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Den mediane gennemsnitsdosis pr. injektion til behandling af en blødningsepisode var 63,51 (interkvartilt interval 48,92 til 99,44) IU/kg. Den mediane totaldosis til behandling af en blødningsepisode var 68,22 IU/kg (interkvartilt interval 50,89 til 126,19).

Ud af de 58 blødningshændelser, der blev observeret hos PUP'er, som fik profylaktisk behandling i studie IV, blev 87,9 % kontrolleret med 1 injektion, og samlet blev 96,6 % af blødningsepisoderne kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Den mediane gennemsnitlige dosis pr. injektion til at behandle en blødningsepisode var 71,92 IU/kg (interkvartilt interval 52,45 til 100,81 IU/kg). Den mediane samlede dosis til at behandle en blødningsepisode var 78,74 IU/kg (interkvartilt interval 53,57 til 104,90 IU/kg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ALPROLIX blev udført hos tidligere behandlede patienter med svær hæmofili B. Data vist i dette afsnit blev opnået med 1-trins-koagulationsanalyse med et silicabaseret aPTT-reagens kalibreret mod faktor IX-plasmastandarder.

De farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos 22 forsøgspersoner (≥ 19 år), der fik ALPROLIX (rFIXFc). Efter en udvaskningsperiode på mindst 120 timer (5 dage) fik forsøgspersonerne en enkelt dosis på 50 IU/kg. Der blev indsamlet farmakokinetiske prøver før dosering og efterfølgende på 11 tidspunkter i op til 240 timer (10 dage) efter dosering. De farmakokinetiske parametre af den non-kompartmentale analyse efter en dosis på 50 IU/kg ALPROLIX er vist i tabel 3.

Tabel 3: Farmakokinetiske parametre for ALPROLIX (50 IU/kg dosis)

Farmakokinetiske parametre ¹	ALPROLIX (95 % CI)
	N = 22
Trinvis genfinding (IU/dl pr. IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dosis (IU*t/dl pr. IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/t/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (t)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (t) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (t) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (t)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tid til 1 % (dage) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Farmakokinetiske parametre vises som geometriske gennemsnit (95 % CI)

² Disse farmakokinetiske parametre blev afledt fra kompartment-analysen

Forkortelser: CI = konfidensinterval, C_{max} = maksimal aktivitet, AUC = areal under tid-FIX-aktivitetskurven, t_{1/2} = terminal halveringstid, t_{1/2α} = fordelingshalveringstid, t_{1/2β} = eliminationshalveringstid, CL = clearance, V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*, MRT = gennemsnitlig residensstid.

Eliminationshalveringstiden (82 timer) er påvirket af Fc-regionen, som i dyremodeller blev vist at være medieret af neonatale Fc-receptor-cyklusser.

Der blev udviklet en populationsfarmakokinetisk model, baseret på FIX-aktivitetsdata fra 161 forsøgspersoner i alle aldre (2-76 år), der vejede fra 12,5 kg til 186,7 kg, i tre kliniske studier (12 forsøgspersoner i et fase 1/2a-studie, 123 forsøgspersoner i studie I og 26 forsøgspersoner i studie II). Estimatet for CL for en typisk voksen på 70 kg er 2,30 dl/t, og fordelingsvoluminet ved steady state er 194,8 dl. Den observerede gennemsnitlige (SD) tidsprofil over aktiviteten efter en enkelt dosis ALPROLIX hos patienter med svær hæmofili B er vist nedenfor (se tabel 4).

Tabel 4: Den observerede gennemsnitlige (SD) FIX-aktivitet [IU/dl] efter en enkelt dosis ALPROLIX¹ (rFIXFc) for patienter ≥12 år

Dosis (IU/kg)	10 minutter	1 t	3 t	6 t	24 t	48 t	96 t	144 t	168 t	192 t	240 t	288 t
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)	IR
100	112 (24)	IR	77,1 (12,8)	IR	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	IR	4,81 (1,67)	IR	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Se pkt. 4.2, IR: Ikke relevant

Pædiatrisk population

ALPROLIX' farmakokinetiske parametre for unge blev bestemt i studie I (farmakokinetisk prøvetagning blev udført før dosering efterfulgt af vurdering på flere tidspunkter i op til 336 timer (14 dage) efter dosering) og for børn i studie II (farmakokinetisk prøvetagning blev udført før dosering efterfulgt af vurdering på 7 tidspunkter i op til 168 timer (7 dage) efter dosering). Tabel 5 viser farmakokinetiske parametre beregnet fra pædiatriske data fra 35 forsøgspersoner under 18 år.

Tabel 5: Sammenligning af farmakokinetiske parametre for ALPROLIX (rFIXFc) efter alder

Farmakokinetiske parametre ¹	Studie II		Studie I
	<6 år (2; 4)	6 til <12 år (6; 10)	12 til <18 år (12; 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
TG (IU/dl pr. IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dosis (IU*t/dl pr. IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _½ (t)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (t)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/t/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V _{ss} (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹ Farmakokinetiske parametre afledt fra den non-kompartimentale analyse vises som geometriske gennemsnit (95 % CI)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, TG = trinvis genfindning, AUC = arealet under tid-FIX-aktivitetskurven, t_½ = terminal halveringstid,

MRT = gennemsnitlig residenstid; CL = clearance, V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra trombogenicitetstests hos kaniner (Wessler-stasemodel) og studier af toksicitet efter gentagne doser (hvilket omfattede vurdering af lokal toksicitet, hanners reproduktionsorganer og elektrokardiografiske parametre) hos rotter og aber. Der er ikke udført studier af genotoksicitet, karcinogent potentiale, reproduktionstoksicitet eller embryoføtal udviklingstoksicitet. Et studie, der undersøgte passage over placenta, viste, at eftrenonacog alfa (rFIXFc) i lille omfang krydser placenta hos mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Saccharose

Histidin

Mannitol

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til justering af pH)

Solvens

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Kun det medfølgende infusionssæt må anvendes, da der kan opstå behandlingssvigt på grund af adsorption af koagulationsfaktor IX på de indre overflader af nogle former for injektionsudstyr.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

I løbet af opbevaringstiden kan præparatet opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode, der ikke overstiger 6 måneder. Den dato, hvor præparatet tages ud af køleskabet, skal registreres på kartonen. Efter opbevaring ved stuetemperatur må præparatet ikke sættes tilbage i køleskab. Præparatet må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er trykt på hætteglasset, eller 6 måneder efter kartonen er taget ud af køleskab, hvis det er tidligere.

Efter rekonstitution

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet i 6 timer ved opbevaring ved stuetemperatur (op til 30 °C). Hvis præparatet ikke anvendes inden for 6 timer, skal det bortskaffes. Fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Hvis det ikke straks anvendes er opbevaringstiderne under anvendelse og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar. Beskyt præparatet mod direkte sollys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration

Hver pakning indeholder:

- pulver i et type 1-hætteglas med en prop af chlorbutylgummi
- 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte af type 1-glas med stempelprop af brombutylgummi
- en stempelstang
- en steril hætteglasadapter til rekonstitution
- et sterilt infusionssæt
- spritserviet(ter)
- plaster/plastre
- gazekompres(ser)

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret til injektionsvæske i hvert hætteglas skal rekonstitueres med den medfølgende solvens (natriumchloridopløsning) fra den fyldte injektionssprøjte ved at bruge den sterile hætteglasadapter til rekonstitution.

Hætteglasset skal slynges forsigtigt, indtil alt pulver er opløst.

Den rekonstituerede injektionsvæske skal være klar eller let opaliserende og farveløs. Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Injektionsvæsker, der er uklare eller indeholder udfældninger, må ikke anvendes.

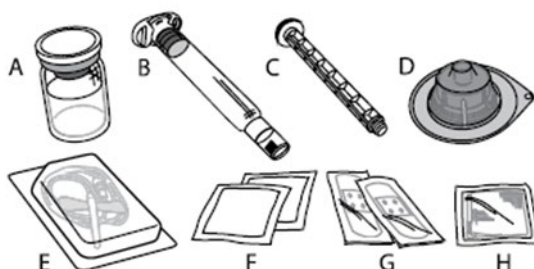
Dette præparat er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anvisninger til klargøring og administration

Proceduren nedenfor beskriver klargøring og administration af ALPROLIX.

ALPROLIX administreres som intravenøs (i.v.) injektion, efter pulveret til injektionsvæske er blevet opløst i den vedlagte solvens i den fyldte injektionssprøjte. ALPROLIX-pakningen indeholder:





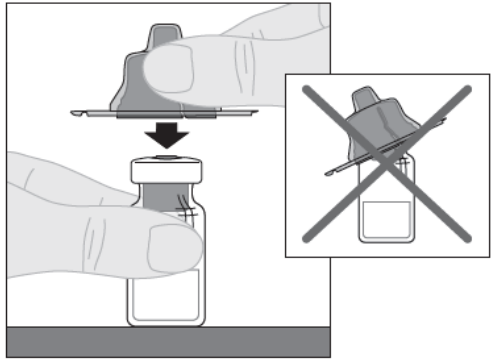
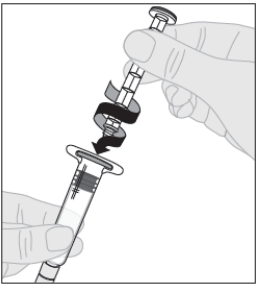
- A) 1 hætteglas med pulver
- B) 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte
- C) 1 stempelstang
- D) 1 hætteglasadapter
- E) 1 infusionsset
- F) 2 spritservietter
- G) 2 plastre
- H) 1 gaze-kompres

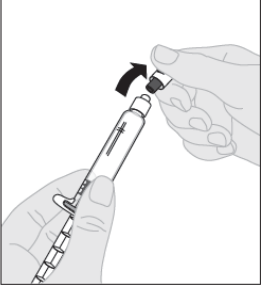
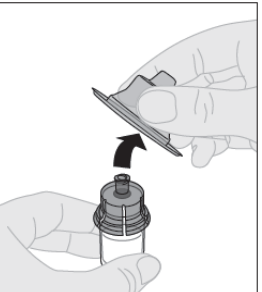
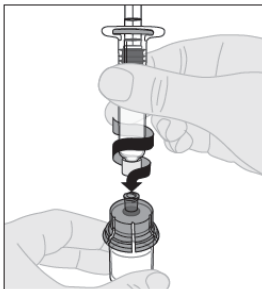
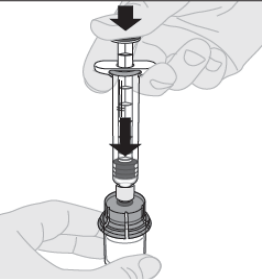
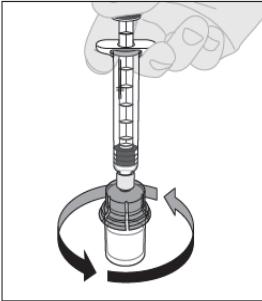
ALPROLIX må ikke blandes med andre injektions/infusionsvæsker.

Vask hænder, før du åbner pakningen.

Klargøring:

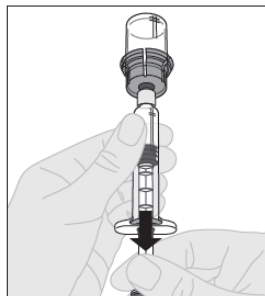
1. Kontroller navn og styrke på pakningen, så du er sikker på, at den indeholder den korrekte medicin. Kontroller udløbsdatoen på kartonen med ALPROLIX. Brug ikke præparatet, hvis udløbsdatoen er overskredet.
2. Hvis ALPROLIX er blevet opbevaret i køleskab, skal hætteglasset med ALPROLIX (A) og sprøjten med solvens (B) have tid til at opnå stuetemperatur før anvendelse. Brug ikke en ydre varmekilde.

<p>3. Placer hætteglasset på en ren, plan overflade. Løft det øverste plastiklåg af hætteglasset.</p>	
<p>4. Tør toppen af hætteglasset af med en af spritservietterne (F), der fulgte med pakningen, og lad det lufttørre. Rør ikke ved toppen af hætteglasset, og lad det ikke berøre andre ting, når det er blevet aftørret.</p>	
<p>5. Træk det beskyttende papirlag af hætteglasadapteren af klar plast (D). Fjern ikke adapteren fra beskyttelseslåget. Rør ikke ved indersiden af pakningen med hætteglasadapteren.</p>	
<p>6. Placer hætteglasset på en plan overflade. Hold på beskyttelseslåget på hætteglasadapteren og placer den vinkelret over toppen af hætteglasset. Tryk ned med et fast tryk, indtil adapteren klikker på plads på toppen af hætteglasset, og spidsen på adapteren har penetreret proppen på hætteglasset.</p>	
<p>7. Sæt stempelstangen (C) på sprøjten med solvens ved at sætte spidsen af stempelstangen ind i åbningen på stemplet. Drej stempelstangen med uret med fast hånd, indtil den sidder godt fast i stemplet.</p>	

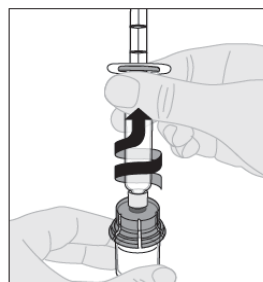
<p>8. Bræk det hvide, manipulationssikrede plastiklåg af sprøjten med solvens ved at bøje det perforerede låg, indtil det knækker af. Sæt låget til side ved at placere det på hovedet på en plan overflade. Rør ikke ved indersiden af låget eller spidsen af sprøjten.</p>	
<p>9. Løft beskyttelseslåget af adapteren og smid det væk.</p>	
<p>10. Sæt sprøjten med solvens på hætteglasadapteren ved at sætte spidsen af sprøjten i adapterens åbning. Tryk og drej sprøjten med uret med en fast hånd, indtil den er sat godt fast.</p>	
<p>11. Tryk langsomt stempelstangen ned, så al solvens injiceres i hætteglasset med ALPROLIX.</p>	
<p>12. Mens sprøjten stadig sidder på adapteren, og stemplet er trykket ned, roteres hætteglasset forsigtigt, indtil pulveret er opløst. Må ikke omrystes.</p>	
<p>13. Den færdige injektionsvæske skal kontrolleres visuelt før administration. Injektionsvæsken skal være klar eller let opaliserende (perlelignende) og farveløs. Brug ikke injektionsvæsken, hvis den er uklar eller indeholder synlige partikler.</p>	

14. Sørg for, at stemplet stadig er trykket helt i bund, og vend hætteglasset på hovedet. Træk langsomt i stempelstangen for at trække hele opløsningen ind i sprøjten via hætteglasadapteren.

Bemærk: Hvis du anvender mere end et hætteglas med ALPROLIX pr. injektion, skal hvert hætteglas tilberedes separat i henhold til anvisningerne ovenfor (trin 1 til 13), og sprøjten med solvens skal fjernes med hætteglasadapteren siddende på plads. En enkelt stor luer-lock-sprøjte kan anvendes til at trække indholdet i de enkelte hætteglas op.



15. Skil sprøjten og hætteglasadapteren ad ved at trække forsigtigt i hætteglasset og dreje det mod uret.



16. Bortskaf hætteglasset og adapteren.

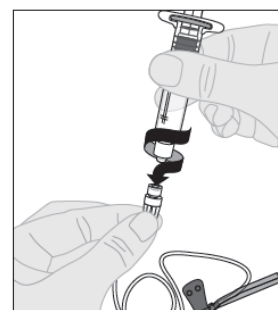
Bemærk: Hvis injektionsvæsken ikke straks skal bruges, skal hættens forsigtigt sættes tilbage på sprøjtespidsen. Sprøjtespidsen og lågets inderside må ikke berøres.

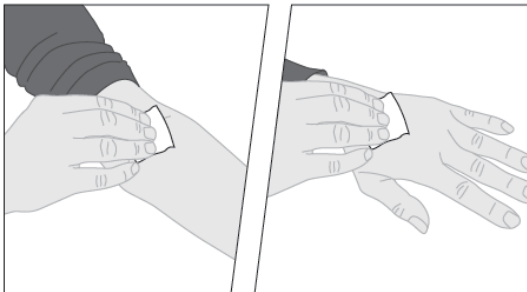
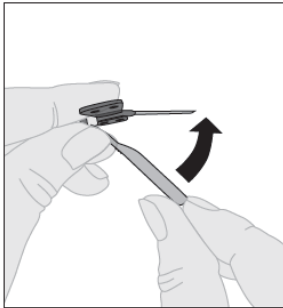
Efter fremstilling kan ALPROLIX opbevares ved stuetemperatur i op til 6 timer før administration. Efter denne periode skal det fremstillede ALPROLIX bortskaffes. Beskyttes mod direkte sollys.

Administration (intravenøs injektion):

ALPROLIX skal administreres med det infusionssæt (E), der lå i pakningen.

1. Åbn pakningen med infusionssættet og fjern hættens for enden af slangen. Sæt sprøjten med den fremstillede ALPROLIX-injektionsvæske på enden af infusionssættets slange ved at dreje med uret.



2.	Hvis det er nødvendigt, anlægges en årepresse, og injektionsstedet klargøres ved at aftørre huden grundigt med den anden spritserviet, der fulgte med pakningen.
	
3.	Fjern al luft i infusionssættets slange ved langsomt at trykke stempelstangen, indtil væsken har nået kanylen på infusionssættet. Tryk ikke injektionsvæsken ud af kanylen. Fjern den klare plastikbeskyttelse fra kanylen.
4.	Indsæt kanylen på infusionssættet i en vene efter din læges eller sygeplejerskes anvisning og fjern årepresen. Hvis du foretrækker det, kan du anvende et af de plastre (G), der fulgte med pakningen, til at holde plastikvingerne på kanylen på plads på injektionsstedet. Injektionsvæsken skal injiceres intravenøst i løbet af flere minutter. Din læge kan ændre den anbefalede injektionshastighed for at gøre det mere behageligt for dig.
5.	<p>Når du har gennemført injektionen og fjernet kanylen, skal du folde kanylebeskyttelsen over kanylen og lade den klikke på plads.</p> 
6.	Bortskaf den brugte kanyle, al ikke brugt injektionsvæske, sprøjten og det tomme hætteglas på sikker vis i en dertil beregnet beholder til medicinsk affald, da disse materialer kan skade andre, hvis de ikke bortskaffes korrekt. Udstyret må ikke genbruges.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. maj 2016
Dato for seneste fornyelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

05/01/2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Pulver: 250 IU eftrenonacog alfa (ca. 50 IU/ml efter rekonstitution),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

saccharose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens:

natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionssæt, 2 spritservietter, 2 plastre, 1 gazekompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse, efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

En video med anvisninger i klargøring og administration af ALPROLIX kan ses ved at scanne QR-koden med en smarttelefon eller via websitet

QR-kode, som skal inkluderes + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden for 6 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato, hvor hætteglasset blev taget ud af køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1098/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

ALPROLIX 250

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALPROLIX 250 IU pulver til injektionsvæske

eftrenonacog alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 IU

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Pulver: 500 IU eftrenonacog alfa (ca. 100 IU/ml efter rekonstitution),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

saccharose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens:

natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionsæt, 2 spritservietter, 2 plastre, 1 gazekompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse, efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

En video med anvisninger i klargøring og administration af ALPROLIX kan ses ved at scanne QR-koden med en smarttelefon eller via websitet

QR-kode, som skal inkluderes + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden for 6 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato, hvor hætteglasset blev taget ud af køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1098/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ALPROLIX 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALPROLIX 500 IU pulver til injektionsvæske

eftrenonacog alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 IU

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Pulver: 1000 IU eftrenonacog alfa (ca. 200 IU/ml efter rekonstitution),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

saccharose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens:

natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionsæt, 2 spritservietter, 2 plastre, 1 gazekompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse, efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

En video med anvisninger i klargøring og administration af ALPROLIX kan ses ved at scanne QR-koden med en smarttelefon eller via websitet

QR-kode, som skal inkluderes + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden for 6 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato, hvor hætteglasset blev taget ud af køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1098/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ALPROLIX 1000

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALPROLIX 1000 IU pulver til injektionsvæske

eftrenonacog alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1000 IU

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Pulver: 2000 IU eftrenonacog alfa (ca. 400 IU/ml efter rekonstitution),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

saccharose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens:

natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionsæt, 2 spritservietter, 2 plastre, 1 gazekompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse, efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

En video med anvisninger i klargøring og administration af ALPROLIX kan ses ved at scanne QR-koden med en smarttelefon eller via websitet

QR-kode, som skal inkluderes + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden for 6 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato, hvor hætteglasset blev taget ud af køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1098/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ALPROLIX 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALPROLIX 2000 IU pulver til injektionsvæske

eftrenonacog alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2000 IU

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Pulver: 3000 IU eftrenonacog alfa (ca. 600 IU/ml efter rekonstitution),

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

saccharose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens:

natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionsæt, 2 spritservietter, 2 plastre, 1 gazekompres

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse, efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

En video med anvisninger i klargøring og administration af ALPROLIX kan ses ved at scanne QR-koden med en smarttelefon eller via websitet

QR-kode, som skal inkluderes + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes inden for 6 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Dato, hvor hætteglasset blev taget ud af køleskab:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1098/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ALPROLIX 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALPROLIX 3000 IU pulver til injektionsvæske

eftrenonacog alfa
rekombinant koagulationsfaktor IX
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3000 IU

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til ALPROLIX
natriumchlorid
vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ALPROLIX 250 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 500 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 1000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 2000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ALPROLIX 3000 IU pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ALPROLIX
3. Sådan skal du bruge ALPROLIX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Anvisninger til klargøring og administration

1. Virkning og anvendelse

ALPROLIX indeholder det aktive stof eftrenonacog alfa, et rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein. Faktor IX er et protein, der dannes naturligt i kroppen, og som er nødvendigt for at blodet kan størkne og blødninger stoppe.

ALPROLIX er et lægemiddel, der anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos alle aldersgrupper af patienter med hæmofili B (arvelig blødersygdom forårsaget af faktor IX-mangel).

ALPROLIX fremstilles ved hjælp af rekombinant teknologi uden tilsætning af stoffer fra mennesker eller dyr i fremstillingsprocessen.

Sådan virker ALPROLIX

Patienter med hæmofili B mangler faktor IX, eller det virker ikke korrekt. Dette lægemiddel anvendes til at erstatte manglende eller defekt faktor IX. ALPROLIX øger faktor IX-niveauet i blodet og korrigerer blødningstendensen midlertidigt. Fc-fusionsproteinet i dette lægemiddel forlænger den periode, lægemidlet virker.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ALPROLIX

Brug ikke ALPROLIX

- hvis du er allergisk over for eftrenonacog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ALPROLIX (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger ALPROLIX.

- Der er en lille risiko for, at du kan opleve en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) over for ALPROLIX. Tegn på en allergisk reaktion kan være udbredt kløe, nældefeber, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær og lavt blodtryk. Hvis nogle af disse symptomer opstår, skal du straks stoppe injektionen og kontakte lægen. Da der er en risiko for allergiske reaktioner med faktor IX, skal dine indledende administrationer af ALPROLIX udføres under overvågning af en læge, hvor den korrekte behandling af allergiske reaktioner kan gives.
- Kontakt lægen, hvis du mener, at din blødning ikke kan kontrolleres med den dosis, du får, da der kan være flere årsager til dette. For eksempel er dannelse af antistoffer (også kaldet inhibitorer) mod faktor IX en kendt komplikation, der kan opstå under behandling af hæmofili B. Antistofferne forhindrer, at behandlingen virker korrekt. Din læge vil kontrollere dette. Du må ikke øge den totale dosis af ALPROLIX for at kontrollere din blødning uden at kontakte lægen.

Patienter med faktor IX-inhibitor kan have en øget risiko for anafylaksi ved fremtidig behandling med faktor IX. Derfor skal du testes for tilstedeværelse af inhibitorer, hvis du oplever allergiske reaktioner som dem, der beskrives ovenfor.

Faktor IX-præparater kan øge risikoen for, at der dannes uønskede blodpropper i din krop, især hvis du har risikofaktorer for at udvikle blodpropper. Symptomer på en mulig blodprop kan omfatte smerter og/eller ømhed langs en blodåre (vene), uventet hævelse af en arm eller et ben eller pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær.

Hjerte-kar-hændelser

Hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom, skal du være ekstra forsigtig, når du bruger faktor IX og tale med lægen.

Kateterrelaterede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, tilstedeværelse af bakterier i blodet og blodpropper på kateterstedet, overvejes.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste, at navnet og batchnummeret på præparatet registreres, hver gang ALPROLIX administreres.

Brug af anden medicin sammen med ALPROLIX

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ALPROLIX påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ALPROLIX indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. I tilfælde af behandling med flere hætteglas, skal det totale natriumindhold tages i betragtning.

3. Sådan skal du bruge ALPROLIX

Behandlingen med ALPROLIX vil blive iværksat af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili. Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning (se punkt 7). Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejerskens.

ALPROLIX gives som en injektion i en vene. Du eller en anden kan administrere det, når I har fået tilstrækkelig træning. Din læge vil bestemme den dosis (i internationale enheder "IU" [International Units]), du skal have. Dosis vil afhænge af dit behov for erstatningsbehandling med faktor IX, og om det anvendes til forebyggelse eller behandling af blødning. Kontakt lægen, hvis du mener, at din blødning ikke kan kontrolleres med den dosis, du får.

Hvor ofte, du behøver en injektion, afhænger af, hvor godt lægemidlet virker på dig. Din læge vil tage relevante blodprøver for at være sikker på, at du har et tilstrækkeligt faktor IX-niveau i blodet.

Behandling af blødning

Dosis af ALPROLIX beregnes ud fra din legemsvægt og det faktor IX-niveau, der skal opnås. Målniveauet for faktor IX vil afhænge af, hvor du bløder, og hvor svær din blødning er.

Forebyggelse af blødning

Hvis du bruger ALPROLIX til at forhindre blødning, vil lægen beregne dosis for dig.

Den sædvanlige dosis ALPROLIX er 50 IU pr. kg legemsvægt én gang ugentligt eller 100 IU pr. kg legemsvægt hver 10. dag. Din læge kan justere dosis eller doseringsinterval. Kortere doseringsintervaller eller højere doser kan være nødvendigt i nogle tilfælde, især hos yngre patienter.

Brug til børn og unge

ALPROLIX kan bruges til børn og unge i alle aldre. Hos børn under 12 år kan det være nødvendigt med højere doser eller med hyppigere injektioner. Den sædvanlige dosis er 50 til 60 IU pr. kg legemsvægt, der gives én gang hver 7. dag.

Hvis du har brugt for meget ALPROLIX

Fortæl det hurtigst muligt til lægen. Du skal altid bruge ALPROLIX nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejerskens.

Hvis du har glemt at bruge ALPROLIX

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag din dosis, så snart du kommer i tanker om det, og vend derefter tilbage til dit normale doseringsprogram. Hvis du ikke er sikker på, hvad du skal gøre, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejerskens.

Hvis du holder op med at bruge ALPROLIX

Du må ikke holde op med at bruge ALPROLIX uden at kontakte din læge. Hvis du holder op med at bruge ALPROLIX, kan det være, at du ikke længere er beskyttet mod blødning, eller at en aktuel blødning ikke stopper.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår alvorlige, pludselige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion), skal injektionen straks stoppes. Du skal straks kontakte lægen, hvis du bemærker nogle af følgende symptomer på allergiske reaktioner: hævelse i ansigt, udslæt, udbredt kløe, nældefeber, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær, brændende og prikkende fornemmelse på injektionsstedet, kulderystelser, hedeure, hovedpine, generel utilpashed, kvalme, rastløshed, hurtig puls og lavt blodtryk.

Hos børn, der ikke tidligere blev behandlet med faktor IX-lægemidler, kan der dannes inhibitorer (se punkt 2) med en hyppighed på almindelig (op til 1 ud af 10 patienter). Hvis dette forekommer, kan lægemidlet holde op med at virke korrekt, og dit barn kan opleve vedvarende blødning. Hvis dette forekommer, skal du straks kontakte lægen.

Følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): hovedpine, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i munden, smerter i siden og samtidig blod i urinen (obstruktiv uropati) og rødme på injektionsstedet.

Børn, der ikke tidligere er blevet behandlet med faktor IX-lægemidler: faktor IX-inhibitorer, overfølsomhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): svimmelhed, ændret smagssans, dårlig ånde, træthedsfølelse, smerter på injektionsstedet, hurtig puls, blod i urinen (hæmaturi), smerter i siden (nyrekolik), lavt blodtryk og appetitløshed.

Bivirkninger med hyppigheden ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): pludselig, alvorlig allergisk reaktion og livstruende reaktion (anafylaktisk shock).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned. Brug ikke lægemidlet, hvis det er blevet opbevaret ved stuetemperatur i mere end 6 måneder.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

ALPROLIX kan også opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode, der ikke må overstige 6 måneder. Du skal registrere den dato, hvor ALPROLIX blev taget ud af køleskab og placeret ved stuetemperatur, på kartonen. Efter opbevaring ved stuetemperatur må præparatet ikke sættes tilbage i køleskab.

Når du har fremstillet ALPROLIX, skal det straks anvendes. Hvis du ikke straks kan anvende den fremstillede injektionsvæske, skal den bruges inden for 6 timer og opbevares ved stuetemperatur. Injektionsvæsken må ikke opbevares i køleskab efter fremstilling. Beskyt injektionsvæsken mod direkte sollys.

Den fremstillede injektionsvæske skal være klar eller let perlelignende (opaliserende) og farveløs. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller indeholder partikler.

Dette præparat er kun til engangsbrug.

Bortskaf al ubrugt injektionsvæske på passende vis. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ALPROLIX indeholder:

Pulver:

- Aktivt stof: eftrenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein). Hvert hætteglas med ALPROLIX indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IU eftrenonacog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, histidin, mannitol, polysorbat 20, natriumhydroxid og saltsyre. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, se punkt 2.

Solvens:

5 ml natriumchlorid og vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

ALPROLIX leveres som et pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Pulveret er hvidt til offwhite. Solvensen, som leveres til fremstilling af opløsningen, er en klar, farveløs opløsning. Efter fremstilling er opløsningen klar til let opaliserende og farveløs.

Hver pakning med ALPROLIX indeholder 1 hætteglas med pulver, 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte, 1 stempelstang, 1 hætteglasadapter, 1 infusionssæt, 2 spritservietter, 2 plastre og 1 gazekompres.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

Telefon: +46 8 697 20 00

Fremstiller

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Norra Stationsgatan 93

SE-113 64 Stockholm

Sverige

Denne indlægsseddel blev senest ændret

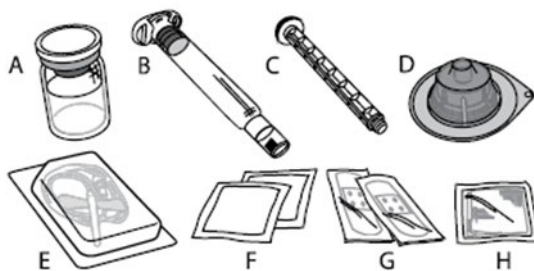
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Se punkt 7 på bagsiden af indlægssedlen. Anvisninger til klargøring og administration

7. Anvisninger til klargøring og administration

Proceduren nedenfor beskriver klargøring og administration af ALPROLIX.

ALPROLIX administreres som intravenøs (i.v.) injektion, efter pulveret til injektionsvæske er blevet opløst i den vedlagte solvens i den fyldte injektionssprøjte. ALPROLIX-pakningen indeholder:


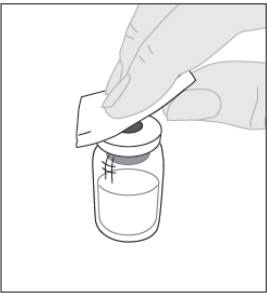
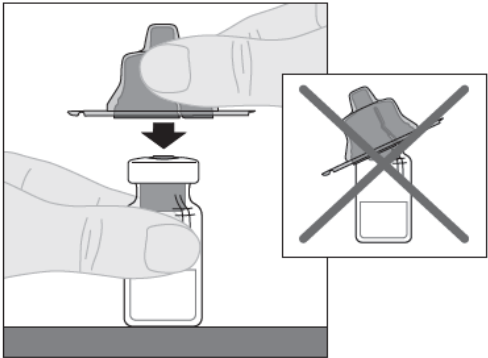


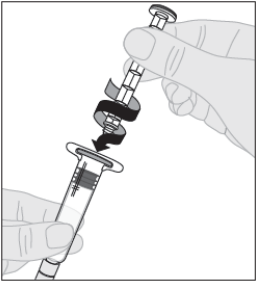


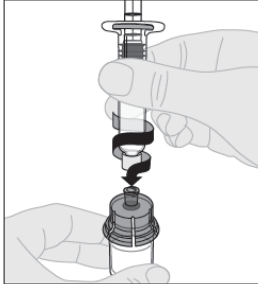
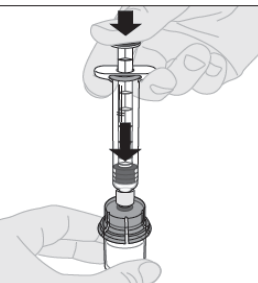
- A) 1 hætteglas med pulver
- B) 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte
- C) 1 stempelstang
- D) 1 hætteglasadapter
- E) 1 infusionssæt
- F) 2 spritservietter
- G) 2 plastre
- H) 1 gazekompres

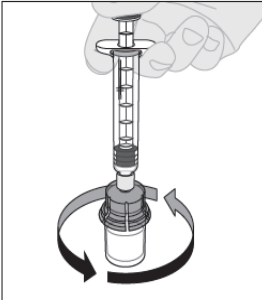
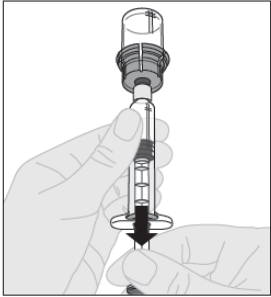
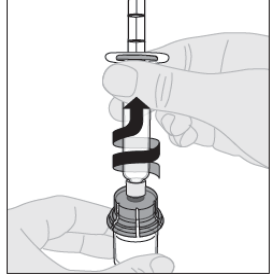
ALPROLIX må ikke blandes med andre injektions/infusionsvæsker.

Vask hænder, før du åbner pakningen.

Klargøring:

1.	Kontroller navn og styrke på pakningen, så du er sikker på, at den indeholder den korrekte medicin. Kontroller udløbsdatoen på kartonen med ALPROLIX. Brug ikke præparatet, hvis udløbsdatoen er overskredet.	
2.	Hvis ALPROLIX er blevet opbevaret i køleskab, skal hætteglasset med ALPROLIX (A) og sprøjten med solvens (B) have tid til at opnå stuetemperatur før anvendelse. Brug ikke en ydre varmekilde.	
3.	Placer hætteglasset på en ren, plan overflade. Løft det øverste plastiklåg af hætteglasset.	
4.	Tør toppen af hætteglasset af med en af spritservietterne (F), der fulgte med pakningen, og lad det lufttørre. Rør ikke ved toppen af hætteglasset, og lad det ikke berøre andre ting, når det er blevet aftørret.	
5.	Træk det beskyttende papirlag af hætteglasadapteren af klar plast (D). Fjern ikke adapteren fra beskyttelseslåget. Rør ikke ved indersiden af pakningen med hætteglasadapteren.	
6.	Placer hætteglasset på en plan overflade. Hold på beskyttelseslåget på hætteglasadapteren og placer den vinkelret over toppen af hætteglasset. Tryk ned med et fast tryk, indtil adapteren klikker på plads på toppen af hætteglasset, og spidsen på adapteren har penetreret proppen på hætteglasset.	

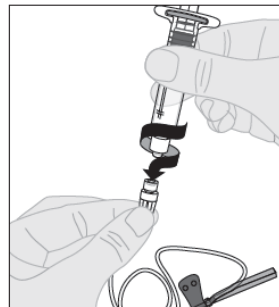
<p>7. Sæt stempelstangen (C) på sprøjten med solvens ved at sætte spidsen af stempelstangen ind i åbningen på stemplet. Drej stempelstangen med uret med fast hånd, indtil den sidder godt fast i stemplet.</p>	
<p>8. Bræk det hvide, manipulationssikrede plastiklåg af sprøjten med solvens ved at bøje det perforerede låg, indtil det knækker af. Sæt låget til side ved at placere det på hovedet på en plan overflade. Rør ikke ved indersiden af låget eller spidsen af sprøjten.</p>	
<p>9. Løft beskyttelseslåget af adapteren og smid det væk.</p>	
<p>10. Sæt sprøjten med solvens på hætteglasadapteren ved at sætte spidsen af sprøjten i adapterens åbning. Tryk og drej sprøjten med uret med en fast hånd, indtil den er sat godt fast.</p>	
<p>11. Tryk langsomt stempelstangen ned, så al solvens injiceres i hætteglasset med ALPROLIX.</p>	

<p>12. Mens sprøjten stadig sidder på adapteren, og stemplet er trykket ned, roteres hætteglasset forsigtigt, indtil pulveret er opløst. Må ikke omrystes.</p>	
<p>13. Den færdige injektionsvæske skal kontrolleres visuelt før administration. Injektionsvæsken skal være klar eller let perlelignende (opaliserende) og farveløs. Brug ikke injektionsvæsken, hvis den er uklar eller indeholder synlige partikler.</p>	
<p>14. Sørg for, at stemplet stadig er trykket helt i bund, og vend hætteglasset på hovedet. Træk langsomt i stempelstangen for at trække hele opløsningen ind i sprøjten via hætteglasadapteren.</p> <p>Bemærk: Hvis du anvender mere end et hætteglas med ALPROLIX pr. injektion, skal hvert hætteglas tilberedes separat i henhold til anvisningerne ovenfor (trin 1 til 13), og sprøjten med solvens skal fjernes med hætteglasadapteren siddende på plads. En enkelt stor luer-lock-sprøjte kan anvendes til at trække indholdet i de enkelte hætteglas op.</p>	
<p>15. Skil sprøjten og hætteglasadapteren ad ved at trække forsigtigt i hætteglasset og dreje det mod uret.</p>	
<p>16. Bortskaf hætteglasset og adapteren.</p> <p>Bemærk: Hvis injektionsvæsken ikke straks skal bruges, skal hættens forsigtigt sættes tilbage på sprøjtespidsen. Sprøjtespidsen og lågets inderside må ikke berøres.</p> <p>Efter fremstilling kan ALPROLIX opbevares ved stuetemperatur i op til 6 timer før administration. Efter denne periode skal det fremstillede ALPROLIX bortskaffes. Beskyttes mod direkte sollys.</p>	

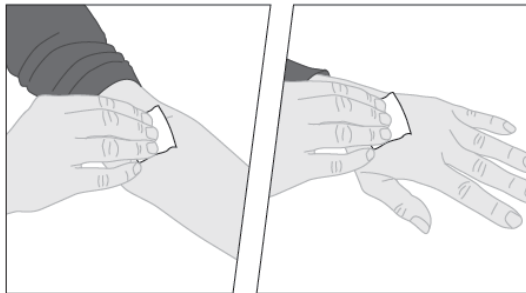
Administration (intravenøs injektion):

ALPROLIX skal administreres med det infusionssæt (E), der lå i pakningen.

1. Åbn pakningen med infusionssættet og fjern hættten for enden af slangen. Sæt sprøjten med den fremstillede ALPROLIX-injektionsvæske på enden af infusionssættets slange ved at dreje med uret.



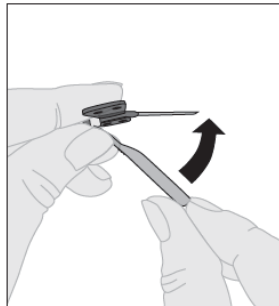
2. Hvis det er nødvendigt, anlægges en årepresse, og injektionsstedet klargøres ved at aftørre huden grundigt med den anden spritserviet, der fulgte med pakningen.



3. Fjern al luft i infusionssættets slange ved langsomt at trykke stempelstangen, indtil væsken har nået kanylen på infusionssættet. Tryk ikke injektionsvæsken ud af kanylen. Fjern den klare plastikbeskyttelse fra kanylen.

4. Indsæt kanylen på infusionssættet i en vene efter din læges eller sygeplejerskes anvisning og fjern årepresen. Hvis du foretrækker det, kan du anvende et af de plastre (G), der fulgte med pakningen, til at holde plastikvingerne på kanylen på plads på injektionsstedet. Injektionsvæsken skal injiceres intravenøst i løbet af flere minutter. Din læge kan ændre den anbefalede injektionshastighed for at gøre det mere behageligt for dig.

5. Når du har gennemført injektionen og fjernet kanylen, skal du folde kanylebeskyttelsen over kanylen og lade den klikke på plads.



6. Bortskaf den brugte kanyle, al ikke brugt injektionsvæske, sprøjten og det tomme hætteglas på sikker vis i en dertil beregnet beholder til medicinsk affald, da disse materialer kan skade andre, hvis de ikke bortskaffes korrekt. Udstyret må ikke genbruges.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for eftrenonacog alfa er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Set i lyset af tilgængelige data om risici fra spontane rapporter, inklusive i de fleste tilfælde et tæt temporalt forhold, en positiv de-challenge og/eller re-challenge og set i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der er et kausalt forhold mellem eftrenonacog alfa og **anafylaktisk shock**. På nuværende tidspunkt er kun "Anafylaktisk reaktion" anført i produktresuméet. Da "Anafylaktisk shock" er mere alvorligt end en anafylaktisk reaktion skal det registreres separat.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for præparater, der indeholder eftrenonacog alfa skal ændres i overensstemmelse hermed.

Produktresumé

- **Pkt. 4.8**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Immunsystemet med hyppigheden ikke kendt: **Anafylaktisk shock**

Indlægsseddel

- **Pkt. 4 Bivirkninger**

Bivirkninger med hyppigheden ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): pludselig, alvorlig allergisk reaktion og livstruende reaktion (anafylaktisk shock).

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for eftrenonacog alfa er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel, der indeholder eftrenonacog alfa, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.