

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALPROLIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ALPROLIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 250 IU εφτρενονακόγης άλφα (eftrenonacog alfa). Μετά την ανασύσταση, κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει περίπου 50 IU εφτρενονακόγης άλφα.

ALPROLIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 500 IU εφτρενονακόγης άλφα (eftrenonacog alfa). Μετά την ανασύσταση, κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει περίπου 100 IU εφτρενονακόγης άλφα.

ALPROLIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 1.000 IU εφτρενονακόγης άλφα (eftrenonacog alfa). Μετά την ανασύσταση, κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει περίπου 200 IU εφτρενονακόγης άλφα.

ALPROLIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 2.000 IU εφτρενονακόγης άλφα (eftrenonacog alfa). Μετά την ανασύσταση, κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει περίπου 400 IU εφτρενονακόγης άλφα.

ALPROLIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικά 3.000 IU εφτρενονακόγης άλφα (eftrenonacog alfa). Μετά την ανασύσταση, κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει περίπου 600 IU εφτρενονακόγης άλφα.

Η ισχύς (Διεθνείς Μονάδες) καθορίζεται με χρήση ανάλυσης πήξης ενός σταδίου της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας έναντι ενός εσωτερικού προτύπου αναφερόμενο στο πρότυπο παράγοντα IX του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η ειδική δραστηριότητα του ALPROLIX είναι 55-84 IU/mg πρωτεΐνης.

Η εφτρενονακόγη άλφα (ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης IX, πρωτεΐνη σύντηξης Fc (rFIXFc)) έχει 867 αμινοξέα. Είναι ένα προϊόν παράγοντα υψηλής καθαρότητας, το οποίο παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε μια σειρά ανθρώπινων εμβρυϊκών νεφρικών (HEK) κυττάρων χωρίς την προσθήκη οποιασδήποτε εξωγενούς πρωτεΐνης ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στην κυτταρική καλλιέργεια, καθαρισμό ή τελική μορφοποίηση.

Έκδοχο με γνωστή δράση: 0,3 mmol (6,4 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: λυοφιλοποιημένη, λευκή έως υπόλευκη κόνις ή πλάκα.  
Διαλύτης: το διάλυμα είναι διαυγές έως άχρωμο.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα ΙΧ).

Το ALPROLIX μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία πρέπει να διεξάγεται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

##### Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ALPROLIX σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

##### Παρακολούθηση της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα ΙΧ ώστε να καθορίζονται η δόση που πρόκειται να χορηγηθεί και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων ενέσεων. Η ανταπόκριση στον παράγοντα ΙΧ μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημιζωής και διαφορετικά επίπεδα ανάκτησης. Η δόση με βάση το σωματικό βάρος μπορεί να απαιτεί προσαρμογή σε ελλιποβαρείς ή υπέρβαρους ασθενείς. Ειδικότερα στις μείζονες χειρουργικές παρεμβάσεις, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης, μέσω εργαστηριακού ελέγχου της πηκτικότητας (της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα).

Κατά τη χρήση ανάλυσης πήξης ενός σταδίου *in vitro* με βάση το χρόνο θρομβοπλαστίνης (aPTT) για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ σε δείγματα αίματος ασθενών, τα αποτελέσματα της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν σημαντικά τόσο από τον τύπο του αντιδραστήριου aPTT όσο και από το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται στην ανάλυση. Αυτό είναι σημαντικό ιδίως κατά την αλλαγή του εργαστηρίου ή/και του αντιδραστήριου που χρησιμοποιείται στην ανάλυση.

Μετρήσεις με ανάλυση πήξης ενός σταδίου χρησιμοποιώντας ένα αντιδραστήριο aPTT με βάση καολίνη πιθανόν να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του επιπέδου δραστηριότητας.

### Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας του παράγοντα IX, από τη θέση και την έκταση της αιμορραγίας καθώς και από την κλινική κατάσταση του ασθενή.

Ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων ανασυνδυασμένου παράγοντα IX Fc εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (*International Units*, IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο της Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα προϊόντα που περιέχουν παράγοντα IX. Η δραστηριότητα του παράγοντα IX στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) είτε σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα IX στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του ανασυνδυασμένου παράγοντα IX Fc ισοδυναμεί με την ποσότητα του παράγοντα IX που υπάρχει σε ένα ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### Θεραπεία κατ' απαίτηση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του ανασυνδυασμένου παράγοντα IX Fc βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα, ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα IX ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα IX στο πλάσμα κατά 1% της φυσιολογικής δραστηριότητας (IU/dl). Η απαιτούμενη δόση καθορίζεται με βάση τον ακόλουθο τύπο:

Απαιτούμενες μονάδες = σωματικό βάρος (kg) x επιθυμητή αύξηση του παράγοντα IX (%) (IU/dl) x {αντίστροφο της παρατηρούμενης ανάκτησης (IU/kg ανά IU/dl)}

Η χορηγούμενη ποσότητα και η συχνότητα χορήγησης πρέπει πάντοτε να καθορίζονται με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα κατά περίπτωση. Εάν απαιτείται επαναληπτική δόση για τον έλεγχο της αιμορραγίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρατεταμένη ημιζωή του ALPROLIX (βλ. παράγραφο 5.2). Ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη δραστηριότητα δεν αναμένεται να παρουσιάσει καθυστέρηση.

Στην περίπτωση των παρακάτω αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηριότητα του παράγοντα IX δεν πρέπει να μειώνεται πέραν των υποδεικνυόμενων επιπέδων δραστηριότητας στο πλάσμα (σε % του φυσιολογικού ή IU/dl) στην αντίστοιχη περίοδο. Ο Πίνακας 1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον καθορισμό της δοσολογίας σε περίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων και χειρουργικών επεμβάσεων:

Πίνακας 1: Οδηγός για τη δοσολογία του ALPROLIX για την αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων και χειρουργικών επεμβάσεων

<b>Βαθμός αιμορραγίας/ Τύπος χειρουργικής διαδικασίας</b>	<b>Απαιτούμενα επίπεδα δραστηκότητας του παράγοντα IX (%) (IU/dl)</b>	<b>Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)</b>
<u>Αιμορραγία</u> Πρώιμο αίμαρthro, αιμορραγία σε μύες ή αιμορραγία της στοματικής κοιλότητας	20-40	Επαναλάβετε την ένεση κάθε 48 ώρες, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως υποδηλώνεται από τον πόνο, εξαιρεθεί ή επιτευχθεί επούλωση.
Πιο εκτεταμένο αίμαρthro, αιμορραγία σε μύες ή αιμάτωμα	30-60	Επαναλάβετε την ένεση κάθε 24 έως 48 ώρες έως ότου υποχωρήσουν ο πόνος και η οξεία ανικανότητα.
Αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή	60-100	Επαναλάβετε την ένεση κάθε 8 έως 24 ώρες έως ότου να παρέλθει ο κίνδυνος.
<u>Χειρουργικές επεμβάσεις</u> Ελάσσονες, συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού	30-60	Επαναλάβετε την ένεση μετά από 24 ώρες, όπως απαιτείται έως ότου να επιτευχθεί επούλωση <sup>1</sup> .
<u>Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις</u>	80-100 (προ- και μετεγχειρητικά)	Επαναλάβετε την ένεση κάθε 8 έως 24 ώρες όπως απαιτείται μέχρι επαρκούς επούλωσης του τραύματος και ακολούθως συνεχίστε τη θεραπεία για άλλες 7 ημέρες τουλάχιστον, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα δραστηκότητας του παράγοντα IX σε 30% έως 60% (IU/dl).

<sup>1</sup> Σε ορισμένους ασθενείς και συνθήκες, το δοσολογικό μεσοδιάστημα μπορεί να παραταθεί έως 48 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2 για φαρμακοκινητικά δεδομένα).

### Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία, οι συνιστώμενες αγωγές έναρξης είναι είτε:

- 50 IU/kg μία φορά την εβδομάδα, προσαρμόζοντας τη δόση με βάση την ατομική ανταπόκριση είτε
- 100 IU/kg μία φορά κάθε 10 ημέρες, προσαρμόζοντας το μεσοδιάστημα με βάση την ατομική ανταπόκριση. Ορισμένοι ασθενείς οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με αγωγή μία φορά κάθε 10 ημέρες θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία σε μεσοδιάστημα 14 ημερών ή μεγαλύτερο.

Η υψηλότερη συνιστώμενη δόση για προφύλαξη είναι 100 IU/kg

### Ηλικιωμένος πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, μπορεί να απαιτούνται υψηλότερες ή συχνότερες δόσεις και η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 50-60 IU/kg κάθε 7 ημέρες. Για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, οι συστάσεις δόσης είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες. Βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2.

Η υψηλότερη συνιστώμενη δόση για προφύλαξη είναι 100 IU/kg

#### Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Σε περίπτωση αυτοχορήγησης ή χορήγησης από έναν φροντιστή, απαιτείται η κατάλληλη εκπαίδευση.

Το ALPROLIX πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το επίπεδο άνεσης του ασθενή και δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 ml/min.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ανασυνδυσμασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης ΙΧ ή/και Fc περιοχής) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αλλεργικού τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το ALPROLIX. Εάν εμφανισθούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν κνίδωση, γενικευμένη κνίδωση, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, υπόταση και αναφυλαξία.

Σε περίπτωση αναφυλακτικού σοκ, πρέπει να εφαρμοσθεί η τυπική ιατρική θεραπεία για σοκ.

#### Αναστολείς

Μετά από επαναλαμβανόμενη θεραπεία με προϊόντα ανθρώπινου παράγοντα πήξης ΙΧ, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) τα οποία θα πρέπει να προσδιορίζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) με χρήση των κατάλληλων βιολογικών εξετάσεων.

Στη βιβλιογραφία υπήρξαν αναφορές που δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αναστολέα του παράγοντα ΙΧ και αλλεργικών αντιδράσεων. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις πρέπει να αξιολογούνται για την παρουσία αναστολέα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με αναστολείς του παράγοντα ΙΧ ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας με επακόλουθη δοκιμασία πρόκλησης με τον παράγοντα ΙΧ.

Λόγω του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων με προϊόντα παράγοντα ΙΧ, οι αρχικές χορηγήσεις παράγοντα ΙΧ θα πρέπει, κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού, να πραγματοποιούνται υπό ιατρική παρακολούθηση όπου μπορεί να παρασχεθεί η κατάλληλη ιατρική φροντίδα για αλλεργικές αντιδράσεις.

#### Θρομβοεμβολή

Λόγω του δυναμικού κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών με προϊόντα παράγοντα ΙΧ, θα πρέπει να αρχίζει κλινική επίβλεψη για πρώιμα σημεία θρομβωτικής και εκ καταναλώσεως διαταραχής της πήξης με τις κατάλληλες βιολογικές εξετάσεις όταν χορηγείται αυτό το προϊόν σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε ασθενείς με τεταγμένα, σε νεογέννητα βρέφη ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο θρομβωτικών

φαινομένων ή διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC). Το όφελος της θεραπείας με ALPROLIX σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αυτών των επιπλοκών.

#### Καρδιαγγειακά επεισόδια

Σε ασθενείς με προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία υποκατάστασης με FIX μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

#### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής προσπέλασης (CVAD), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαμίας και θρόμβωσης στη θέση του καθετήρα.

#### Καταγραφή του αριθμού παρτίδας

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που το ALPROLIX χορηγείται σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, έτσι ώστε να διατηρείται σύνδεση μεταξύ του ασθενή και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά.

#### Ζητήματα σχετιζόμενα με το έκδοχο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,3 mmol νατρίου (ή 6,4 mg) ανά φιαλίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του ALPROLIX με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση και θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το ALPROLIX. Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη πλακουντιακής μεταφοράς σε ποντικούς (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της σπάνιας περίπτωσης εμφάνισης αιμορροφιλίας Β σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του παράγοντα ΙΧ σε γυναίκες κατά την κύηση και γαλουχία. Συνεπώς, ο παράγοντας ΙΧ πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και το θηλασμό μόνο εφόσον ενδείκνυται σαφώς.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με το ALPROLIX.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ALPROLIX δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, εξάψεις, γενικευμένη κνίδωση,

κεφαλαλγία, κνίδωση, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, μυρμηκίαση, έμετο, συριγγμό) έχουν παρατηρηθεί σπάνια και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένου σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις εξελίχθηκαν σε σοβαρή αναφυλαξία και εμφανίστηκαν σε στενή χρονική συσχέτιση με την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα ΙΧ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Νεφρωτικό σύνδρομο αναφέρθηκε μετά από επιχειρηθείσα επαγωγή ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β με αναστολείς του παράγοντα ΙΧ και ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης.

Ασθενείς με αιμορροφιλία Β μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) έναντι του παράγοντα ΙΧ. Εάν αναπτυχθούν τέτοιου είδους αναστολείς, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ένα εξειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση προϊόντων παράγοντα ΙΧ, με υψηλότερο κίνδυνο για σκευάσματα χαμηλής καθαρότητας. Η χρήση προϊόντων παράγοντα ΙΧ χαμηλής καθαρότητας έχει συσχετιστεί με περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου, διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Η χρήση παράγοντα ΙΧ υψηλής καθαρότητας σπάνια συσχετίζεται με θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες στον πίνακα παρακάτω παρατηρήθηκαν σε ένα σύνολο 153 ασθενών με σοβαρή αιμορροφιλία Β σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ και μια μελέτη επέκτασης. Ο συνολικός αριθμός ημερών έκθεσης ήταν 17.080 με διάμεση τιμή 100 (εύρος 1-351) ημέρες έκθεσης ανά άτομο.

Ο Πίνακας 2 που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται στην κατηγοριοποίηση των οργανικών συστημάτων κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και προτιμώμενο επίπεδο όρου).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αξιολογηθεί με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.



Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για το ALPROLIX στις κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη Δυσγευσία	Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Παραίσθησία του στόματος Κακοσμία της αναπνοής	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αποφρακτική ουροπάθεια Αιματουρία Νεφρικός κολικός	Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πόνος στο σημείο της έγχυσης	Όχι συχνές Όχι συχνές

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αναστολέα του FIX και υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων. Για τον χαρακτηρισμό της βάσης δεδομένων ασφάλειας όσον αφορά την έκταση και την ηλικία στα παιδιά, βλ. παράγραφο 5.1.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων ALPROLIX από τις συνιστώμενες δεν έχουν χαρακτηριστεί.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά, παράγοντας πήξης του αίματος IX, κωδικός ATC: B02BD04

### Μηχανισμός δράσης

Ο παράγοντας IX είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσίδας με μοριακή μάζα περίπου 68.000 Dalton. Είναι ένας παράγοντας πήξης εξαρτώμενος από τη βιταμίνη-K. Ο παράγοντας IX ενεργοποιείται από τον παράγοντα XIa στην ενδογενή οδό πήξης από το σύμπλοκο παράγοντα VII/ιστικού παράγοντα στην εξωγενή οδό. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX, σε συνδυασμό με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIII, ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Στη συνέχεια η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες και σχηματίζεται θρόμβος. Η αιμορροφιλία B είναι μια συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος, που οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα του παράγοντα IX και έχει ως αποτέλεσμα την αιμορραγία σε αρθρώσεις, μύες ή εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα, είτε μετά από τυχαίο ή χειρουργικό τραύμα. Με τη θεραπεία υποκατάστασης αυξάνεται το επίπεδο του παράγοντα IX στο πλάσμα επιτρέποντας έτσι μία προσωρινή αποκατάσταση της ανεπάρκειας του παράγοντα καθώς και αποκατάσταση των τάσεων για αιμορραγία.

Το ALPROLIX (εφτρενονακόγη άλφα) είναι μια μακράς διάρκειας δράσης, πλήρως ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τον ανθρώπινο παράγοντα πήξης IX ομοιοπολικά συνδεδεμένο στην Fc περιοχή της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 και παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Η Fc περιοχή της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 συνδέεται με το νεογνικό Fc υποδοχέα. Αυτός ο υποδοχέας εκφράζεται διά βίου ως μέρος μιας φυσικά ενυπάρχουσας οδού η οποία προστατεύει τις ανοσοσφαιρίνες από τη λυσοσωματική αποδόμηση μέσω της επαναφοράς αυτών των πρωτεϊνών πίσω στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα το μεγάλο χρόνο ημιζωής τους στο πλάσμα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του ALPROLIX αξιολογήθηκαν σε 2 πολυεθνικές, ανοικτής επισημάνσης, βασικές μελέτες: μια μελέτη φάσης 3, η οποία αναφέρεται ως μελέτη I και μια παιδιατρική μελέτη φάσης 3, η οποία αναφέρεται ως μελέτη II (βλ. Παιδιατρικός πληθυσμός).

Η μελέτη I σύγκρινε την αποτελεσματικότητα καθεμίας από τις 2 προφυλακτικές θεραπευτικές αγωγές (σταθερού εβδομαδιαίου μεσοδιαστήματος και εξατομικευμένου μεσοδιαστήματος) με τη θεραπεία κατ' απαίτηση. Στη μελέτη εντάχθηκε ένα σύνολο 123 αρρένων ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ηλικίας 12 έως 71 ετών) με σοβαρή αιμορροφιλία B ( $\leq 2\%$  δραστηριότητα ενδογενούς FIX). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ALPROLIX και παρακολούθηθηκαν για έως και 77 εβδομάδες.

Στο σκέλος σταθερού εβδομαδιαίου μεσοδιαστήματος, τα άτομα έλαβαν ALPROLIX για προφύλαξη ρουτίνας αρχίζοντας στα 50 IU/kg. Στο σκέλος εξατομικευμένου μεσοδιαστήματος, τα άτομα έλαβαν ALPROLIX για προφύλαξη ρουτίνας σε σταθερή δόση 100 IU/kg σε δοσολογικό μεσοδιάστημα αρχίζοντας από κάθε 10 ημέρες. Επιπλέον, η μελέτη I αξιολόγησε την αιμοστατική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των αιμορραγικών επεισοδίων και προσδιόρισε την αιμοστατική αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής διαχείρισης σε άτομα που υποβάλλονταν σε μείζονες χειρουργικές διαδικασίες.

### Προφύλαξη σε σταθερά εβδομαδιαία και εξατομικευμένα μεσοδιαστήματα:

Για τα αξιολογήσιμα άτομα που εντάχθηκαν στο σκέλος σταθερού εβδομαδιαίου μεσοδιαστήματος προφύλαξης της μελέτης I, η διάμεση εβδομαδιαία δόση ήταν 45,17 IU/kg (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 38,1-53,7). Για τα αξιολογήσιμα άτομα που εντάχθηκαν στο σκέλος εξατομικευμένου μεσοδιαστήματος προφύλαξης της μελέτης I, το διάμεσο μεσοδιάστημα ήταν 12,53 ημέρες (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 10,4-13,4).

Τα διάμεσα ετησιοποιημένα ποσοστά αιμορραγιών (*Annualised Bleeding Rates – ABR*) σε άτομα αξιολογήσιμα για αποτελεσματικότητα ήταν 2,95 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 1,01-4,35) για άτομα υπό σταθερό εβδομαδιαίο μεσοδιάστημα προφύλαξης, 1,38 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 0,00-3,43) για άτομα υπό εξατομικευμένο μεσοδιάστημα και 17,69 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 10,77-23,24) για άτομα υπό θεραπεία κατ' απαίτηση. Δεν εμφανίστηκαν αιμορραγικά επεισόδια στο 42% των ατόμων υπό εξατομικευμένη προφύλαξη και στο 23,0% των ατόμων υπό εβδομαδιαία προφύλαξη. Παρατηρήθηκε χαμηλότερη αναλογία ατόμων υπό προφύλαξη εξατομικευμένου μεσοδιαστήματος με  $\geq 1$  άρθρωση-στόχο κατά την έναρξη από ό,τι στην εβδομαδιαία προφύλαξη (27,6% και 57,1%, αντίστοιχα). Να σημειωθεί ότι το ABR δεν είναι συγκρίσιμο μεταξύ διαφορετικών πυκνών διαλυμάτων παράγοντα και μεταξύ διαφορετικών κλινικών μελετών.

Θεραπεία της αιμορραγίας: Από τα 636 αιμορραγικά επεισόδια που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης I, 90,4% ελέγχθηκαν με 1 ένεση και συνολικά 97,3% με 2 ή λιγότερες ενέσεις. Η διάμεση μέση δόση ανά ένεση για τη θεραπεία ενός αιμορραγικού επεισοδίου ήταν 46,07 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 32,86-57,03) IU/kg. Η διάμεση συνολική δόση για τη θεραπεία ενός αιμορραγικού επεισοδίου ήταν 51,47 IU/kg (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 35,21-61,73) στο σκέλος εβδομαδιαίας προφύλαξης, 49,62 IU/kg (35,71-94,82) στο σκέλος προφύλαξης εξατομικευμένου διαστήματος και 46,58 IU/kg (33,33-59,41) στο σκέλος θεραπείας κατ' απαίτηση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη II εντάχθηκε ένα σύνολο 30 αρρένων παιδιατρικών ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία B ( $\leq 2\%$  δραστηριότητα ενδογενούς FIX). Οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 12 ετών (15 ήταν ηλικίας  $< 6$  ετών και 15 ήταν ηλικίας 6 έως  $< 12$  ετών). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ALPROLIX και παρακολούθηθηκαν για έως και 52 εβδομάδες.

Και οι 30 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ALPROLIX με μια αγωγή εξατομικευμένης δόσης προφύλαξης αρχίζοντας με 50-60 IU/kg κάθε 7 ημέρες, με ρύθμιση της δόσης σε 100 IU/kg το μέγιστο και δοσολογικό μεσοδιάστημα μία φορά την εβδομάδα το ελάχιστο και δύο φορές την εβδομάδα το μέγιστο.

#### Εξατομικευμένη αγωγή προφύλαξης:

Η διάμεση μέση εβδομαδιαία δόση του ALPROLIX ήταν 59,40 IU/kg και (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 52,95 έως 64,78 IU/kg) για άτομα ηλικίας  $< 6$  ετών και 57,78 IU/kg (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 51,67 έως 65,01 IU/kg) για άτομα ηλικίας 6 έως  $< 12$  ετών. Το διάμεσο δοσολογικό μεσοδιάστημα συνολικά ήταν 6,99 ημέρες (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 6,94 έως 7,03) χωρίς διαφορά στο διάμεσο δοσολογικό μεσοδιάστημα μεταξύ των ηλικιακών κοορτών. Με εξαίρεση έναν ασθενή του οποίου η τελευταία συνταγογραφημένη δόση ήταν 100 IU/kg κάθε 5 ημέρες, οι τελευταίες συνταγογραφημένες δόσεις των άλλων 29 ασθενών ήταν έως 70 IU/kg κάθε 7 ημέρες. Δεν παρουσιάστηκαν αιμορραγικά επεισόδια στο 33% των παιδιατρικών ασθενών.

Τα διάμεσα ετησιοποιημένα ποσοστά αιμορραγιών σε άτομα  $< 12$  ετών αξιολογήσιμα για αποτελεσματικότητα ήταν 1,97 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 0,00-3,13).

Θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων: Από τα 60 αιμορραγικά επεισόδια που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης II, 75% ελέγχθηκαν με 1 ένεση και συνολικά 91,7% των αιμορραγικών επεισοδίων ελέγχθηκαν με 2 ή λιγότερες ενέσεις. Η διάμεση μέση δόση ανά ένεση για τη θεραπεία ενός αιμορραγικού επεισοδίου ήταν 63,51 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 48,92-99,44) IU/kg. Η διάμεση συνολική δόση για τη θεραπεία ενός αιμορραγικού επεισοδίου ήταν 68,22 IU/kg (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 50,89-126,19).

Περιεγχειρητική διαχείριση (χειρουργική προφύλαξη):

Ένα σύνολο 29 μειζόνων χειρουργικών διαδικασιών διενεργήθηκαν και αξιολογήθηκαν σε 19 άτομα (17 ενήλικες, 1 έφηβος και 1 παιδιατρικός ασθενής ηλικίας <12 ετών) στη μελέτη I και σε μια μελέτη επέκτασης. Από τις 29 μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, 24 χειρουργικές επεμβάσεις (82,8%) απαίτησαν μια εφάπαξ προεγχειρητική δόση για τη διατήρηση της αιμόστασης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η διάμεση μέση δόση ανά ένεση για τη διατήρηση της αιμόστασης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ήταν 94,7 IU/kg (εύρος: 49 έως 152 IU/kg). Η συνολική δόση κατά την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης κυμάνθηκε από 51 έως 318 IU/kg και η συνολική δόση στην περιεγχειρητική περίοδο 14 ημερών κυμάνθηκε από 60 έως 1.947 IU/kg.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όλες οι φαρμακοκινητικές μελέτες με το ALPROLIX διενεργήθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία B. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται σε αυτήν την παράγραφο ελήφθησαν μέσω ανάλυσης πήξης ενός σταδίου με ένα αντιδραστήριο aPTT με βάση διοξειδίο του πυριτίου, βαθμονομημένο έναντι των προτύπων πλάσματος για τον παράγοντα IX.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες αξιολογήθηκαν σε 22 άτομα ( $\geq 19$  ετών) που λάμβαναν ALPROLIX (rFIXFc). Μετά από μια περίοδο έκπλυσης τουλάχιστον 120 ωρών (5 ημερών), τα άτομα έλαβαν μια εφάπαξ δόση 50 IU/kg του ALPROLIX. Φαρμακοκινητικά δείγματα συλλέχθηκαν πριν από τη δόση και στη συνέχεια σε 11 χρονικά σημεία μέχρι 240 ώρες (10 ημέρες) μετά τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της μη διαμερισματικής ανάλυσης μετά από δόση 50 IU/kg του ALPROLIX παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Φαρμακοκινητικές παράμετροι του ALPROLIX (δόση 50 IU/kg)

Φαρμακοκινητικές παράμετροι <sup>1</sup>	ALPROLIX (95% CI)
	N=22
Προσαυξητική ανάκτηση (IU/dl ανά IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Δόση (IU*h/dl ανά IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t <sub>1/2</sub> (h)	77,60 (70,05-85,95)
t <sub>1/2α</sub> (h) <sup>2</sup>	5,03 (3,20-7,89)
t <sub>1/2β</sub> (h) <sup>2</sup>	82,12 (71,39-94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44-106,2)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Χρόνος έως 1% (ημέρες) <sup>2</sup>	11,22 (10,20-12,35)

<sup>1</sup> Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι παρουσιάζονται σε γεωμετρικό μέσο (95% CI)

<sup>2</sup> Αυτές οι φαρμακοκινητικές παράμετροι λήφθηκαν από τη διαμερισματική ανάλυση

**Συντομογραφίες:** CI = διάστημα εμπιστοσύνης, C<sub>max</sub> = μέγιστη δραστικότητα, AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη δραστικότητας FIX-χρόνου, t<sub>1/2</sub> = τελικός χρόνος ημιζωής, t<sub>1/2α</sub> = ημιζωή κατανομής, t<sub>1/2β</sub> = ημιζωή αποβολής, CL = κάθαρση, V<sub>ss</sub> = όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση, MRT = μέσος χρόνος παραμονής.

Η ημιζωή αποβολής του ALPROLIX (82 ώρες) επηρεάζεται από την περιοχή Fc, η οποία στα μοντέλα σε ζώα καταδείχθηκε ότι μεσολαβείται από οδούς κυκλοποίησης του νεογνικού υποδοχέα Fc.

Αναπτύχθηκε ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο με βάση τα δεδομένα δραστικότητας του FIX από 161 άτομα όλων των ηλικιών (ηλικίας 2-76 ετών) βάρους μεταξύ 12,5 kg και 186,7 kg σε τρεις κλινικές μελέτες (12 άτομα σε μια μελέτη φάσης 1/2a, 123 άτομα στη μελέτη I και 26 άτομα στη μελέτη II). Η εκτίμηση CL (κάθαρση) του ALPROLIX για έναν τυπικό ενήλικα 70 kg είναι 2,30 dl/h και ο όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης του ALPROLIX είναι 194,8 dl, αντίστοιχα. Το παρατηρούμενο προφίλ μέσης (SD) δραστικότητας-χρόνου μετά από εφάπαξ δόση του ALPROLIX σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Β παρουσιάζεται παρακάτω (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Η παρατηρούμενη μέση (SD) δραστικότητα FIX [IU/dl] μετά από εφάπαξ δόση ALPROLIX<sup>1</sup> για ασθενείς ηλικίας ≥12 ετών

Δόση (IU/kg)	10 λεπτά	1 ώρα	3 ώρες	6 ώρες	24 ώρες	48 ώρες	96 ώρες	144 ώρες	168 ώρες	192 ώρες	240 ώρες	288 ώρες
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)	Δ/δ
100	112 (24)	Δ/δ	77,1 (12,8)	Δ/δ	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	Δ/δ	4,81 (1,67)	Δ/δ	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

<sup>1</sup> Βλ. παράγραφο 4.2, Δ/δ: Δεν διατίθεται

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ALPROLIX προσδιορίστηκαν για τους εφήβους στη μελέτη I (φαρμακοκινητική δειγματοληψία διενεργήθηκε πριν από τη δόση ακολουθούμενη από αξιολόγηση σε πολλαπλά χρονικά σημεία έως και 336 ώρες (14 ημέρες) μετά τη δόση) και για τα παιδιά στη μελέτη II (φαρμακοκινητική δειγματοληψία διενεργήθηκε πριν από τη δόση ακολουθούμενη από αξιολόγηση σε 7 χρονικά σημεία έως και 168 ώρες (7 ημέρες) μετά τη δόση). Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους υπολογιζόμενες από τα παιδιατρικά δεδομένα 35 ατόμων ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Πίνακας 5: Σύγκριση των ΦΚ παραμέτρων του ALPROLIX (rFIXFc) κατά ηλικιακή κατηγορία

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

<sup>1</sup> Οι ΦΚ παράμετροι που προέρχονται από μη διαμερισματική ανάλυση παρουσιάζονται σε γεωμετρικό μέσο (95% CI)  
**Συντομογραφίες:** CI = διάστημα εμπιστοσύνης, IR = προσυζητική ανάκτηση, AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη δραστηριότητας FIX-χρόνου, t<sub>1/2</sub> = τελικός χρόνος ημιζωής, MRT = μέσος χρόνος παραμονής, CL = κάθαρση, V<sub>ss</sub> = όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τη δοκιμασία θρομβογονικότητας σε κουνέλια (μοντέλο στάσης Wessler), και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (οι οποίες συμπεριέλαβαν αξιολόγηση τοπικής τοξικότητας, αναπαραγωγικών οργάνων των αρρένων και ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων) σε αρουραίους και πιθήκους. Μελέτες για τη διερεύνηση της γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Σε μια μελέτη πλακουντιακής μεταφοράς, το ALPROLIX έχει καταδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα σε μικρές ποσότητες στους ποντικούς.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Κόνις

Σακχαρόζη

L-ιστιδίνη

Μαννιτόλη

Πολυσορβικό 20

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

#### Διαλύτης

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο το παρεχόμενο σετ έγχυσης, διότι σε αντίθετη περίπτωση η θεραπεία μπορεί να αποτύχει ως αποτέλεσμα απορρόφησης του παράγοντα πήξης ΙΧ στις εσωτερικές επιφάνειες ορισμένου εξοπλισμού ένεσης.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Κατά τη διάρκεια ζωής του, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) για μια μεμονωμένη περίοδο η οποία δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες. Η ημερομηνία κατά την οποία το προϊόν βγαίνει από την ψύξη πρέπει να καταγράφεται στο χάρτινο κουτί. Μετά τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν δεν επιτρέπεται να επιστραφεί στο ψυγείο. Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πέρα από την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο ή έξι μήνες αφού το χάρτινο κουτί βγει από την ψύξη, όποιο συμβεί πρώτο.

Μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα καταδείχθηκε για 6 ώρες όταν φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C). Εάν το προϊόν δε χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών, πρέπει να απορριφθεί. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του προετοιμασμένου διαλύματος πριν τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη. Προστατεύετε το προϊόν από το άμεσο ηλιακό φως.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση

Σε κάθε συσκευασία περιέχονται:

- κόνις σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με πάμα εισχώρησης από ελαστικό χλωροβουτυλίου
- 5 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί τύπου 1 με πάμα εισχώρησης εμβόλου από ελαστικό χλωροβουτυλίου
- μια ράβδος εμβόλου
- ένας αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου για την ανασύσταση
- ένα αποστειρωμένο σετ έγχυσης
- ταμπόν με οινόπνευμα
- έμπλαστρο(α)
- επίθεμα(τα) γάζας.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η ανασύσταση της κόνεως για ενέσιμα σε κάθε φιαλίδιο πρέπει να γίνεται με τον παρεχόμενο διαλύτη (διάλυμα χλωριούχου νατρίου) από την προγεμισμένη σύριγγα με χρήση του αποστειρωμένου προσαρμογέα φιαλιδίου για ανασύσταση.

Το φιαλίδιο πρέπει να στροβιλίζεται απαλά μέχρι να διαλυθεί όλη η κόνις.

Παρακαλείστε να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης, για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ανασύσταση και τη χορήγηση.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο. Το ανασυσταμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Διαλύματα που είναι νεφελώδη ή περιέχουν ιζήματα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Αυτό το προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Μαΐου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALPROLIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ALPROLIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

eftrenopacog alfa

ανασυνδουασμένος παράγοντας πήξης ΙΧ, πρωτεΐνη σύντηξης Fc

#### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κόνις: 250 IU eftrenopacog alfa (περ. 50 IU/ml μετά την ανασύσταση),

Κόνις: 500 IU eftrenopacog alfa (περ. 100 IU/ml μετά την ανασύσταση)

Κόνις: 1000 IU eftrenopacog alfa (περ. 200 IU/ml μετά την ανασύσταση)

Κόνις: 2000 IU eftrenopacog alfa (περ. 400 IU/ml μετά την ανασύσταση)

Κόνις: 3000 IU eftrenopacog alfa (περ. 600 IU/ml μετά την ανασύσταση)

#### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις:

σακχαρόζη, L-ιστιδίνη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ

Διαλύτης:

χλωριούχο νάτριο

ύδωρ για ενέσιμα

#### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Περιεχόμενο: 1 φιαλίδιο κόνεως, 5 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα, 1 ράβδος εμφύλου, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου, 1 σετ έγχυσης, 2 ταμπόν με οινόπνευμα, 2 έμπλαστρα, 1 γάζα

## **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ένα βίντεο οδηγιών για την προετοιμασία και χορήγηση του ALPROLIX είναι διαθέσιμο σαρώνοντας τον κωδικό QR με ένα smartphone ή μέσω του δικτυακού τόπου

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί + <http://www.alprolix-instructions.com/>

## **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

## **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Χρησιμοποιήστε εντός 6 ωρών μετά την ανασύσταση.

## **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι 6 μήνες. Δεν πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο μετά τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου.

Ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο:

## **10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

## **11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ALPROLIX 250

ALPROLIX 500

ALPROLIX 1000

ALPROLIX 2000

ALPROLIX 3000

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: {αριθμός}  
SN: {αριθμός}  
NN: {αριθμός}



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ALPROLIX 250 IU κόνις για ενέσιμο

ALPROLIX 500 IU κόνις για ενέσιμο

ALPROLIX 1000 IU κόνις για ενέσιμο

ALPROLIX 2000 IU κόνις για ενέσιμο

ALPROLIX 3000 IU κόνις για ενέσιμο

eftrenonacog alfa  
ανασυνδυνασμένος παράγοντας πήξης IX  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για το ALPROLIX  
χλωριούχο νάτριο  
ύδωρ για ενέσιμα

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**ALPROLIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**  
**ALPROLIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**  
**ALPROLIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**  
**ALPROLIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**  
**ALPROLIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**

εφτρενονακόγη άλφα (eftrenonacog alfa) ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης ΙΧ, πρωτεΐνη σύντηξης Fc

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ALPROLIX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ALPROLIX
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες για την προετοιμασία και χορήγηση

### 1. Τι είναι το ALPROLIX και ποια είναι η χρήση του

Το ALPROLIX περιέχει τη δραστική ουσία εφτρενονακόγη άλφα, ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης ΙΧ, πρωτεΐνη σύντηξης Fc. Ο παράγοντας ΙΧ είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται φυσικά στον οργανισμό, απαραίτητη για να μπορεί το αίμα να σχηματίζει θρόμβους και να σταματά η αιμορραγία.

Το ALPROLIX είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη της αιμορραγίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ασθενών με αιμορροφιλία Β (κληρονομική αιμορραγική διαταραχή που προκαλείται από ανεπάρκεια του παράγοντα ΙΧ).

Το ALPROLIX παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού χωρίς την προσθήκη οποιωνδήποτε συστατικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στη διαδικασία παραγωγής.

## **Πώς λειτουργεί το ALPROLIX**

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β, ο παράγοντας ΙΧ απουσιάζει ή δεν λειτουργεί σωστά. Το ALPROLIX χρησιμοποιείται για να υποκαταστήσει τον απόντα ή ανεπαρκή παράγοντα ΙΧ. Το ALPROLIX αυξάνει τα επίπεδα του παράγοντα ΙΧ στο αίμα και προσωρινά διορθώνει την τάση για αιμορραγία. Η πρωτεΐνη σύντηξης Fc στο ALPROLIX αυξάνει τη διάρκεια δραστηριότητας του φαρμάκου.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εφτρενονακόγη άλφα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο β).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX.

- Υπάρχει το μικρό ενδεχόμενο να εμφανίσετε αναφυλακτική αντίδραση (μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση) στο ALPROLIX. Τα σημεία αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένη κνίδωση, κνίδωση, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή και χαμηλή αρτηριακή πίεση. Εάν εμφανιστούν οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, διακόψτε την ένεση αμέσως και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη δόση που λαμβάνετε, καθώς μπορεί να υπάρχουν σοβαροί λόγοι γι' αυτό. Για παράδειγμα, ο σχηματισμός αντισωμάτων (επίσης γνωστά και ως αναστολείς) στον παράγοντα ΙΧ είναι μια γνωστή επιπλοκή που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας της αιμορροφιλίας Β. Τα αντισώματα εμποδίζουν τη θεραπεία να λειτουργήσει σωστά. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από τον γιατρό σας. Μην αυξήσετε τη συνολική δόση του ALPROLIX για να ελέγξετε την αιμορραγία σας χωρίς να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Οι ασθενείς με αναστολέα του παράγοντα ΙΧ ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια μελλοντικής θεραπείας με τον παράγοντα ΙΧ. Συνεπώς, εάν παρουσιάσετε αλλεργικές αντιδράσεις όπως εκείνες που περιγράφονται παραπάνω, πρέπει να εξεταστείτε για την παρουσία αναστολέα.

Τα προϊόντα παράγοντα ΙΧ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων θρόμβων αίματος στον οργανισμό σας, ιδίως εάν έχετε παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβων αίματος. Τα συμπτώματα πιθανού ανεπιθύμητου θρόμβου αίματος μπορεί να περιλαμβάνουν: πόνο ή/και ευαισθησία κατά μήκος μιας φλέβας, μη αναμενόμενο οίδημα ενός χεριού ή ποδιού ή αιφνίδια δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή.

### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείτε συσκευή κεντρικής φλεβικής προσπέλασης (*central venous access device*, CVAD), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, παρουσίας βακτηρίων στο αίμα και θρόμβων αίματος στη θέση του καθετήρα.

### Τεκμηρίωση

Κάθε φορά που χορηγείται το ALPROLIX, συνιστάται έντονα να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

### **Άλλα φάρμακα και ALPROLIX**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ALPROLIX δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το ALPROLIX περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 6,4 mg νατρίου ανά φιαλίδιο μετά την προετοιμασία. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX**

Η θεραπεία με το ALPROLIX ξεκινά από γιατρό έμπειρο στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία. Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας (βλ. παράγραφο 7). Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Το ALPROLIX χορηγείται ως ένεση σε μια φλέβα. Εσείς ή κάποιος άλλος μπορεί να χορηγήσει το ALPROLIX αφού λάβει επαρκή εκπαίδευση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη δόση του ALPROLIX (σε Διεθνείς Μονάδες ή «IU») που θα λαμβάνετε. Η δόση θα εξαρτηθεί από τις ατομικές σας ανάγκες για θεραπεία υποκατάστασης παράγοντα IX και από το εάν χρησιμοποιείται για πρόληψη ή για θεραπεία της αιμορραγίας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη δόση που λαμβάνετε.

Το πόσο συχνά χρειάζεστε μια ένεση θα εξαρτηθεί από το πόσο καλά λειτουργεί το ALPROLIX για σας. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει τις κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις για να διασφαλίσει ότι έχετε επαρκή επίπεδα παράγοντα IX στο αίμα σας.

### **Θεραπεία της αιμορραγίας**

Η δόση του ALPROLIX υπολογίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τα επίπεδα παράγοντα IX που πρέπει να επιτευχθούν. Τα επιδιωκόμενα επίπεδα IX θα εξαρτηθούν από τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας.

### **Πρόληψη της αιμορραγίας**

Εάν χρησιμοποιείτε το ALPROLIX για την πρόληψη της αιμορραγίας, ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας.

Η συνήθης δόση του ALPROLIX είναι 50 IU ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά την εβδομάδα ή 100 IU ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε 10 ημέρες. Η δόση ή το μεσοδιάστημα μπορεί να προσαρμοστεί από τον γιατρό σας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως όταν πρόκειται για νεαρής ηλικίας ασθενείς, ενδέχεται να απαιτούνται μικρότερα δοσολογικά μεσοδιαστήματα ή υψηλότερες δόσεις.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Το ALPROLIX μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους όλων των ηλικιών. Στα παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, μπορεί να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ή συχνότερες ενέσεις και η συνήθης δόση είναι 50 έως 60 IU ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε 7 ημέρες.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση ALPROLIX από την κανονική**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε το ALPROLIX ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το ALPROLIX**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε τη δόση σας μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε με το κανονικό δοσολογικό σας πρόγραμμα. Εάν δεν είστε βέβαιοι τι να κάνετε, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ALPROLIX**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το ALPROLIX χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ALPROLIX, μπορεί να μην προστατεύετε πλέον από αιμορραγία, ή μια υπάρχουσα αιμορραγία μπορεί να μη σταματά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν εμφανιστούν σοβαρές, ξαφνικές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική αντίδραση), η ένεση πρέπει να διακοπεί αμέσως. Πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων: οίδημα του προσώπου, εξάνθημα, γενικευμένη κνίδωση, κνίδωση, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της ένεσης, ρίγη, εξάψεις, κεφαλαλγία, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, ναυτία, ανησυχία, γρήγορος καρδιακός παλμός και χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):** κεφαλαλγία, μούδιασμα ή μυρμηκίαση του στόματος, πόνος στα πλευρά σας με αίμα στα ούρα σας (αποφρακτική ουροπάθεια).

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):** ζάλη, αλλοίωση της γεύσης, κακοσμία της αναπνοής, αίσθημα κόπωσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, γρήγορος καρδιακός παλμός, αίμα στα ούρα (αιματοουρία), πόνος στα πλευρά σας (νεφρικός κολικός), χαμηλή αρτηριακή πίεση και μειωμένη όρεξη.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων



ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ALPROLIX**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικά, το ALPROLIX μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 30°C) για μια μεμονωμένη περίοδο η οποία δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες. Παρακαλείστε να καταγράψετε στο χάρτινο κουτί την ημερομηνία που το ALPROLIX βγαίνει από το ψυγείο και τίθεται σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν δεν πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν έχει φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 6 μήνες.

Αφού προετοιμάσετε το ALPROLIX, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το προετοιμασμένο διάλυμα του ALPROLIX αμέσως, πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου. Μην ψύχετε το διάλυμα μετά την προετοιμασία. Προστατέψτε το διάλυμα από το άμεσο ηλιακό φως.

Το προετοιμασμένο διάλυμα θα είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή περιέχει ορατά σωματίδια.

Αυτό το προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Απορρίψτε κατάλληλα κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ALPROLIX**

#### Κόνις:

- Η δραστική ουσία είναι η εφτρενονακόγη άλφα (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX, πρωτεΐνη σύντηξης Fc). Κάθε φιαλίδιο ALPROLIX περιέχει ονομαστικά 250, 500, 1.000, 2.000 ή 3.000 IU εφτρενονακόγης άλφα.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, L-ιστιδίνη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου και υδροχλωρικό οξύ. Εάν είστε σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου, βλ. παράγραφο 2.

#### Διαλύτης:

5 ml γλυκερίνου νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα

### **Εμφάνιση του ALPROLIX και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το ALPROLIX παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις ή πλάκα. Ο διαλύτης που παρέχεται για την προετοιμασία του ενέσιμου διαλύματος είναι διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Μετά την προετοιμασία, το ενέσιμο διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο.

Κάθε συσκευασία ALPROLIX περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 5 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα, 1 ράβδο εμφύλου, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου, 1 σετ έγχυσης, 2 ταμπόν με οινόπνευμα, 2 έμπλαστρα και 1 επίθεμα γάζας.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

#### **Lietuva**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o UAB CentralPharma Communications

Tel: +370 5 2430444

e-mail: centralpharma@centralpharma.lt

#### **България**

Суидиш Орфан Биовитрум

Клон България ООД

Тел.: +359 2437 4997

e-mail: mail.bg@sobi.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tél/Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

#### **Česká republika**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Tel: +420 296 183 236

e-mail: mail.cz@sobi.com

#### **Magyarország**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi

Fióktelepe

Tel: +36 1 998 99 47

e-mail: mail.hu@sobi.com

#### **Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

e-mail: mail.dk@sobi.com

#### **Malta**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.

Tel: +39 0521 19 111

e-mail: mail.it@sobi.com

#### **Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tel: +49 89 55066760

e-mail: mail.de@sobi.com

#### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA

Tel: + 32 2880 6119

e-mail: benelux@sobi.com

#### **Eesti**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab

c/o CentralPharma Communications OÜ

Tel. +372 6 015 540

e-mail: centralpharma@centralpharma.ee

#### **Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

e-mail: mail.no@sobi.com

**Ελλάδα**

Sobi Single Member I.K.E.  
Tel. + 30 210 7264067  
e-mail: info.greece@sobi.com

**España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

**France**

Swedish Orphan Biovitrum SARL

Tél: +33 1 85 78 03 40  
e-mail: mail.fr@sobi.com

**Hrvatska**

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM, Glavna  
Podružnica Zagreb  
Tel: +385 1777 6836  
e-mail: mail.hr@sobi.com

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: + 44 1223 891854  
e-mail: mail.uk@sobi.com

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
e-mail: mail.dk@sobi.com

**Italia**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

**Κύπρος**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Τηλ: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

**Latvija**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
c/o CentralPharma Communications SIA  
Tel. +371 67 450 497  
e-mail: centralpharma@centralpharma.lv

**Österreich**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +43 1 253 91 5584  
e-mail: mail.de@sobi.com

**Polska**

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w  
Polsce  
Tel: +482 2206 9863  
e-mail: mail.pl@sobi.com

**Portugal**

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Tel: + 34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

**România**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Praga - Sucursala  
Bucuresti  
Tel: +403 1229 5196  
e-mail: mail.ro@sobi.com

**Slovenija**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. - Podružnica v  
Sloveniji  
Tel: +386 1 828 0538  
e-mail: mail.si@sobi.com

**Slovenská republika**

Swedish Orphan Biovitrum o.z.  
Tel: +421 2 3211 1540  
e-mail: mail.sk@sobi.com

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh/Tel: +358 201 558 840  
e-mail: mail.fi@sobi.com

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00  
e-mail: mail.se@sobi.com

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854  
e-mail: mail.uk@sobi.com

## Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

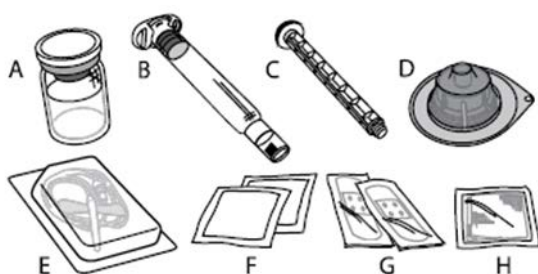
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Παρακαλείστε να γυρίσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης για την παράγραφο 7. Οδηγίες για την προετοιμασία και χορήγηση

### 7. Οδηγίες για την προετοιμασία και χορήγηση

Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει την προετοιμασία και τη χορήγηση του ALPROLIX.

Το ALPROLIX χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας (IV) ένεσης μετά τη διάλυση της κόνεως για ενέσιμο με το διαλύτη που παρέχεται στην προγεμισμένη σύριγγα. Η κάθε συσκευασία του ALPROLIX περιέχει:



- A) 1 Φιαλίδιο κόνεως
- B) 5 ml Διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα
- C) 1 Ράβδο εμβόλου
- D) 1 Προσαρμογέα φιαλιδίου
- E) 1 Σετ έγχυσης
- F) 2 Ταμπόν με οινόπνευμα
- G) 2 Έμπλαστρα
- H) 1 Επίθεμα γάζας

Το ALPROLIX δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα ενέσιμα διαλύματα ή διαλύματα προς έγχυση.

Πλύνετε τα χέρια σας πριν το άνοιγμα της συσκευασίας.

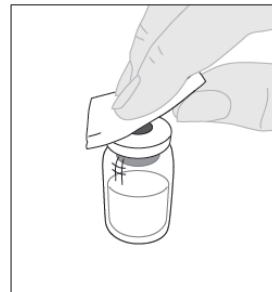
#### Προετοιμασία:

1. Ελέγξτε την ονομασία και την περιεκτικότητα της συσκευασίας, για να διασφαλίσετε ότι περιέχει το σωστό φάρμακο. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο χάρτινο κουτί του ALPROLIX. Να μη χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν έχει λήξει.
2. Εάν το ALPROLIX έχει φυλαχθεί σε ψυγείο, αφήστε το φιαλίδιο του ALPROLIX (A) και τη σύριγγα με το διαλύτη (B) να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Να μη χρησιμοποιείτε εξωτερική θερμότητα.

3. Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια. Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα flip-top από το φιαλίδιο του ALPROLIX.

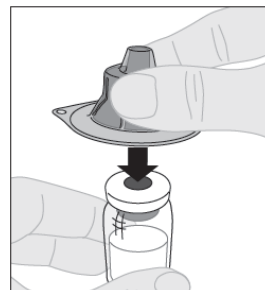


4. Σκουπίστε το επάνω μέρος του φιαλιδίου με ένα από τα ταμπόν με οινόπνευμα (F) που παρέχονται στη συσκευασία, και αφήστε να στεγνώσει με τον αέρα. Μην αγγίζετε το επάνω μέρος του φιαλιδίου και μην αφήνετε να έλθει σε επαφή με οτιδήποτε άλλο αφού σκουπιστεί.

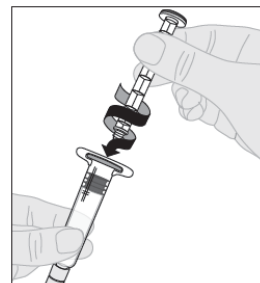


5. Αφαιρέστε τραβώντας προς τα πίσω το προστατευτικό χάρτινο κάλυμμα από τον πλαστικό προσαρμογέα του διαφανούς φιαλιδίου (D). Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα από το προστατευτικό πώμα του. Μην αγγίζετε το εσωτερικό της συσκευασίας του προσαρμογέα φιαλιδίου.

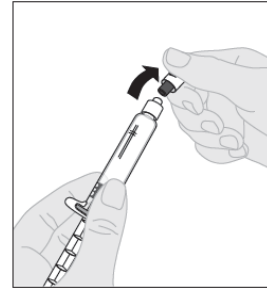
6. Κρατήστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου μέσα στο προστατευτικό πώμα του και τοποθετήστε τον ευθεία επάνω στην κορυφή του φιαλιδίου. Πιέστε προς τα κάτω σταθερά μέχρι ο προσαρμογέας να κουμπώσει στη θέση του στην κορυφή του φιαλιδίου, με την ακίδα του προσαρμογέα να διεισδύει στο πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου.



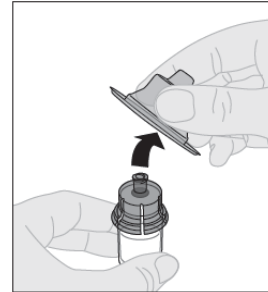
7. Προσαρτήστε τη ράβδο εμβόλου (C) στη σύριγγα διαλύτη εισάγοντας το άκρο της ράβδου εμβόλου μέσα στο άνοιγμα στο έμβολο σύριγγας. Περιστρέψτε τη ράβδο εμβόλου σταθερά δεξιόστροφα μέχρι να εδραστεί με ασφάλεια μέσα στο έμβολο σύριγγας.



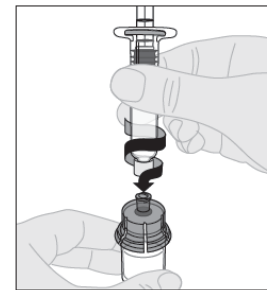
8. Αποσπάστε το λευκό, ανθεκτικό στην παραβίαση, πλαστικό πώμα από τη σύριγγα διαλύτη λυγίζοντας το πώμα διάτρησης μέχρι να σπάσει. Θέστε το πώμα κατά μέρος τοποθετώντας το με το επάνω μέρος προς τα κάτω σε μια επίπεδη επιφάνεια. Μην αγγίζετε το εσωτερικό του πώματος ή το άκρο της σύριγγας.



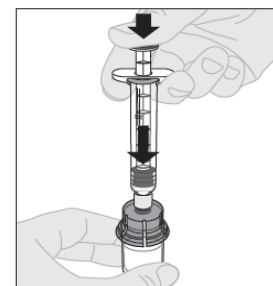
9. Ανασηκώστε το προστατευτικό πώμα μακριά από τον προσαρμογέα και απορρίψτε.



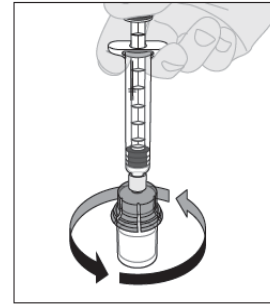
10. Συνδέστε τη σύριγγα διαλύτη στον προσαρμογέα φιαλιδίου εισάγοντας το άκρο της σύριγγας μέσα στο άνοιγμα του προσαρμογέα. Ωθήστε σταθερά και περιστρέψτε τη σύριγγα δεξιόστροφα μέχρι να συνδεθεί με ασφάλεια.



11. Πιέστε αργά τη ράβδο εμβόλου για να ενέσετε όλο το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο του ALPROLIX.

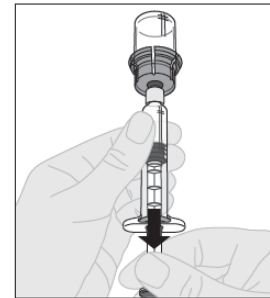


12. Με τη σύριγγα ακόμα συνδεδεμένη στον προσαρμογέα και τη ράβδο εμβόλου πιεσμένη προς τα κάτω, περιδινίστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί η κόνις. Μην αναταράσσετε.

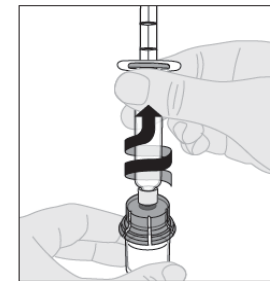


13. Το τελικό διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να φαίνεται διανυγές έως ελαφρώς σπαλίζον και άχρωμο. Να μη χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι θολό ή περιέχει ορατά σωματίδια.

14. Διασφαλίζοντας ότι η ράβδος εμβόλου της σύριγγας εξακολουθεί να είναι πλήρως πιεσμένη προς τα κάτω, αναστρέψτε το φιαλίδιο. Τραβήξτε αργά τη ράβδο εμβόλου για να αναρροφήσετε όλο το διάλυμα διαμέσου του προσαρμογέα φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα.



15. Απομακρύνετε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου τραβώντας απαλά και περιστρέφοντας το φιαλίδιο αριστερόστροφα.



Σημείωση: Εάν χρησιμοποιείτε περισσότερα από ένα φιαλίδια ALPROLIX ανά ένεση, κάθε φιαλίδιο πρέπει να προετοιμάζεται ξεχωριστά σύμφωνα με τις προηγούμενες οδηγίες (βήματα 1 έως 13) και η σύριγγα διαλύτη πρέπει να αφαιρείται, αφήνοντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου τοποθετημένο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια μεμονωμένη μεγάλη σύριγγα luer lock για την αναρρόφηση των προετοιμασμένων περιεχομένων καθενός από τα επιμέρους φιαλίδια.

16. Απορρίψτε το φιαλίδιο και τον προσαρμογέα.

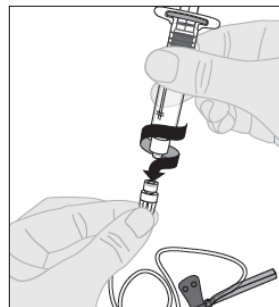
Σημείωση: Εάν το διάλυμα δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί αμέσως, το πόμα της σύριγγας πρέπει να τοποθετηθεί προσεκτικά πίσω στο άκρο της σύριγγας. Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας ή το εσωτερικό του πόματος.

Μετά την προετοιμασία, το ALPROLIX μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου για μέχρι 6 ώρες πριν από τη χορήγηση. Αφού περάσει αυτό το χρονικό διάστημα, το προετοιμασμένο ALPROLIX πρέπει να απορριφθεί. Προστατεύετε από το άμεσο ηλιακό φως.

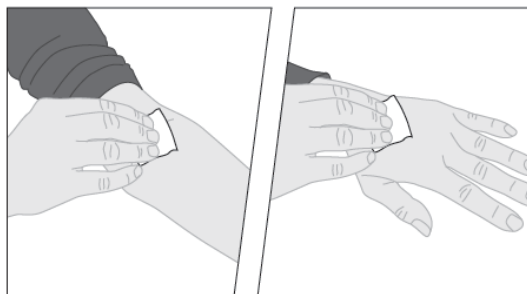
### Χορήγηση (ενδοφλέβια ένεση):

Το ALPROLIX πρέπει να χορηγείται με χρήση του σετ έγχυσης (E) που παρέχεται σε αυτήν τη συσκευασία.

1. Ανοίξτε τη συσκευασία του σετ έγχυσης και αφαιρέστε το πώμα στο άκρο της σωλήνωσης. Προσαρτήστε τη σύριγγα με το προετοιμασμένο διάλυμα ALPROLIX στο άκρο της σωλήνωσης του σετ έγχυσης περιστρέφοντας δεξιόστροφα.



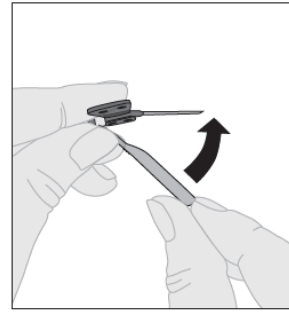
2. Εάν χρειάζεται, χρησιμοποιήστε τουρνικέ και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης σκουπίζοντας το δέρμα καλά με το άλλο ταμπόν με οινόπνευμα που παρέχεται στη συσκευασία.



3. Αφαιρέστε όλον τον αέρα από τη σωλήνωση του σετ έγχυσης πιέζοντας αργά τη ράβδο εμβόλου μέχρι το υγρό να φθάσει στη βελόνη του σετ έγχυσης. Μην ωθείτε το διάλυμα διαμέσου της βελόνης. Αφαιρέστε το διαφανές πλαστικό προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνη.
4. Εισάγετε τη βελόνη του σετ έγχυσης μέσα σε μια φλέβα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας και αφαιρέστε το τουρνικέ. Εάν προτιμάτε, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα από τα έμπλαστρα (G) που παρέχονται στη συσκευασία για να κρατήσετε τα πλαστικά πτερύγια της βελόνης στη θέση τους στο σημείο της ένεσης. Το προετοιμασμένο προϊόν πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει το συνιστώμενο ρυθμό ένεσης για να τον καταστήσει πιο άνετο για σας.



5. Αφού ολοκληρώσετε την ένεση και αφαιρέσετε τη βελόνη, πρέπει να αναδιπλώσετε το προστατευτικό της βελόνης και να το κουμπώσετε επάνω από τη βελόνη.



6. Παρακαλείστε να απορρίψετε με ασφάλεια τη χρησιμοποιημένη βελόνη, κάθε χρησιμοποιημένο διάλυμα, τη σύριγγα και το άδειο φιαλίδιο σε ένα κατάλληλο δοχείο ιατρικών απορριμμάτων, καθώς αυτά τα υλικά μπορεί να τραυματίσουν άλλα άτομα εάν δεν απορριφθούν σωστά. Μην επαναχρησιμοποιείτε τον εξοπλισμό.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την εφτρενονακόγη άλφα, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Μετά από αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας επιβεβαίωσε το σήμα για υπερευαισθησία και ακολούθως επικαιροποίησε τις παραγράφους 4.4 και 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η υπερευαισθησία αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια στο πλαίσιο της θεραπείας με παράγοντα πήξης, με την αναφυλαξία να αντιπροσωπεύει την πιο σοβαρή μορφή αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την εφτρενονακόγη άλφα, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν εφτρενονακόγη άλφα παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.