

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ALPROLIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ALPROLIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ALPROLIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ALPROLIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ALPROLIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ALPROLIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa 250 UI.

ALPROLIX conține aproximativ 250 UI (50 UI/ml) de factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa după reconstituire.

ALPROLIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa 500 UI.

ALPROLIX conține aproximativ 500 UI (100 UI/ml) de factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa după reconstituire.

ALPROLIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa 1000 UI.

ALPROLIX conține aproximativ 1000 UI (200 UI/ml) de factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa după reconstituire.

ALPROLIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa 2000 UI.

ALPROLIX conține aproximativ 2000 UI (400 UI/ml) de factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa după reconstituire.

ALPROLIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa 3000 UI.

ALPROLIX conține aproximativ 3000 UI (600 UI/ml) de factor IX de coagulare uman (ADNr) eftrenonacog alfa după reconstituire.

Potența (UI) este determinată prin utilizarea testului de coagulare cu etapă unică din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a ALPROLIX este de 55-84 UI/mg proteină.

Eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare uman recombinant, proteină de fuziune Fc (rFIXFc)) conține 867 aminoacizi. Este un produs cu factor cu puritate crescută, produs prin tehnologie ADN recombinantă pe o linie celulară de rinichi embrionic uman (HEK), fără adăugarea niciunei proteine exogene derivate de la om sau de la animal în cadrul culturilor celulare, la purificare sau la formula finală.

Excipient cu efect cunoscut

0,3 mmol (6,4 mg) de sodiu pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere sau masă compactă liofilizată, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție limpede până la incoloră.

pH: 6,5 până la 7,5

Osmolalitate: 255 până la 345 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX).

ALPROLIX poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

Monitorizarea tratamentului

În cursul tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a concentrațiilor de factor IX, pentru stabilirea dozei care urmează a fi administrată și a frecvenței repetării injecțiilor. Răspunsul la factorul IX poate fi diferit de la un pacient la altul, demonstrând timpi de înjumătățire plasmatici diferiți și recuperări diferite. La pacienții subponderali sau supraponderali poate fi necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore este absolut necesară monitorizarea precisă a tratamentului de substituție cu ajutorul coagulogramei (activitatea factorului IX plasmatic).

La utilizarea unui test *in vitro* de coagulare cu etapă unică, bazat pe timpul de tromboplastină (aPTT), pentru determinarea activității factorului IX în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității plasmatice a factorului IX pot fi afectate în mod semnificativ atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în cadrul testului. Acest lucru este important în special la schimbarea laboratorului și/sau a reactivului utilizat în cadrul testului.

Măsurătorile efectuate cu un test de coagulare cu etapă unică care utilizează un reactiv pe bază de caolin pentru determinarea aPTT vor duce probabil la o subestimare a nivelului de activitate.

Doze

Noza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor IX, de localizarea și amploarea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități administrate de factor IX este exprimat în Unități Internaționale (UI), care sunt în conformitate cu actualul standard OMS pentru medicamentele care conțin factorul IX. Activitatea plasmatică a factorului IX este exprimată fie ca procentaj (referință - plasma umană normală), fie în Unități Internaționale (conform Standardului Internațional pentru factorul IX în plasmă).

O Unitate Internațională (UI) a activității factorului IX Fc recombinant este echivalentă cu cantitatea de factor IX dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor IX Fc recombinant se bazează pe următoarea observație empirică:

1 Unitate Internațională (UI) de factor IX per kg de greutate corporală determină creșterea activității plasmatică a factorului IX cu 1% de activitate normală (UI/dl). Doza necesară este determinată prin utilizarea următoarei formule:

Unități necesare = greutate corporală (kg) × creșterea dorită a factorului IX (%) (UI/dl) × {inversul recuperării observate (UI/kg per UI/dl)}

Cantitatea care urmează a fi administrată și frecvența administrării trebuie întotdeauna evaluate în funcție de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte. Dacă este necesară repetarea dozei pentru menținerea sub control a hemoragiei, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire plasmatică prelungit al ALPROLIX (vezi pct. 5.2). Nu se preconizează ca timpul până la activitatea maximă să fie prelungit.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului IX nu trebuie să scadă sub valoarea de activitate plasmatică recomandată (exprimată în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 poate fi folosit ca ghid de stabilire a dozelor în cazul episoadelor hemoragice și al intervențiilor chirurgicale:

Tabelul 1: Ghid de administrare a dozelor de ALPROLIX pentru tratamentul episoadelor hemoragice și în cazul intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei / Tipul intervenției chirurgicale	Valoarea plasmatică de factor IX necesară (%) (UI/dl)	Frecvența administrării (ore) / Durata tratamentului (zile)
<u>Hemoragie</u>		
Hemartroză incipientă, hemoragie la nivelul musculaturii sau sângerări orale	20–40	Injectția se repetă la intervale de 48 ore, până când episoadele hemoragice indicate prin durere se remit sau se obține vindecarea.
Hemartroză, sângerare la nivelul musculaturii sau hematom, mai extinse	30–60	Injectția se repetă la intervale de 24 până la 48 ore, până când durerea și dizabilitatea acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60–100	Injectția se repetă la intervale de 8 până la 24 ore, până la eliminarea pericolului.
<u>Intervenții chirurgicale</u>		
Intervenții chirurgicale minore, incluzând extracțiile dentare	30–60	Injectția se repetă după 24 ore, după cum este necesar până când se obține vindecarea ¹ .
<u>Intervenții chirurgicale majore</u>	80–100 (pre - și postoperator)	Injectția se repetă la intervale de 8–24 ore până la vindecarea adecvată a plăgii, apoi tratamentul se continuă timp de cel puțin 7 zile pentru a menține activitatea factorului IX la 30% până la 60% (UI/dl).

¹ La unii pacienți și în unele situații, intervalul dintre doze poate fi prelungit până la 48 ore (vezi pct. 5.2 pentru datele de farmacocinetică).

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung împotriva sângerărilor, schemele inițiale de tratament recomandate sunt fie:

- 50 UI/kg o dată pe săptămână, doza se ajustează pe baza răspunsului individual fie
- 100 UI/kg o dată la 10 zile, intervalul se ajustează pe baza răspunsului individual. Unii pacienți la care există un control bun pe baza unei scheme de tratament cu administrare o dată la 10 zile pot fi tratați la interval de 14 zile sau mai mult.

Doza maximă recomandată pentru profilaxie este de 100 UI/kg.

Vârșnici

Experiența la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Copii și adolescenți

Pentru copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai mari sau mai frecvente, iar doza inițială recomandată este de 50-60 UI/kg o dată la 7 zile. Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru adulți. Vezi pct. 5.1 și 5.2.

Doza maximă recomandată pentru profilaxie este de 100 UI/kg.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

În cazul auto-administrării sau al administrării de către un aparținător, este necesară efectuarea unei instruiți adecvate.

ALPROLIX trebuie injectat intravenos timp de mai multe minute. Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de nivelul de confort al pacientului și nu trebuie să depășească 10 ml/min.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

S-a raportat apariția reacțiilor de hipersensibilitate de tip alergic la utilizarea ALPROLIX. Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să contacteze medicul.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce de reacții de hipersensibilitate care includ urticarie simplă sau generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc anafilactic trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

După tratamentul repetat cu produse pe bază de factor IX de coagulare uman, pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori), care trebuie exprimați în unități Bethesda (UB) utilizând testarea biologică adecvată.

În literatura de specialitate au existat raportări care au evidențiat o corelație între apariția unui inhibitor al factorului IX și reacțiile alergice. Prin urmare, pacienții care manifestă reacții anafilactice trebuie evaluați din punct de vedere al prezenței unui inhibitor. Trebuie reținut că pacienții cu inhibitori ai factorului IX pot prezenta un risc crescut de anafilaxie la tratamentele ulterioare cu factor IX.

Din cauza riscului de reacții alergice la produse conținând factor IX, administrările inițiale de factor IX trebuie efectuate, în funcție de opinia medicului curant, sub supraveghere medicală, într-un context în care poate fi furnizată îngrijire medicală adecvată pentru reacții alergice.

Tromboembolie

Din cauza riscului potențial de complicații trombotice la produsele conținând factor IX, trebuie inițiată supravegherea clinică pentru depistarea semnelor precoce de coagulopatie trombotică și de consum, însoțită de teste adecvate, la administrarea acestui produs la pacienți cu afecțiuni hepatice, la pacienți în context post-operator, la nou-născuți sau la pacienți cu risc de fenomene trombotice sau coagulare intravasculară diseminată (CID). Beneficiul tratamentului cu ALPROLIX în aceste situații trebuie evaluat comparativ cu riscul acestor complicații.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori existenți de risc cardiovascular, tratamentul de substituție cu produse conținând factor IX poate determina creșterea riscului cardiovascular.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

Considerente privind excipienții

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. În cazul utilizării mai multor flacoane pentru tratament, trebuie să se țină seama de conținutul total de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni ale ALPROLIX cu alte medicamente. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu ALPROLIX în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. S-a efectuat un studiu privind transferul placentar la șoareci (vezi pct. 5.3). Deoarece hemofilia B apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea factorului IX în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul IX trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea. Nu s-au efectuat studii cu ALPROLIX la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ALPROLIX nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

S-au observat rar reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul de administrare a perfuziei, frisoane, înroșire a feței, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc). În unele cazuri, aceste reacții au progresat până la anafilaxie severă și au apărut în asociere temporală strânsă cu dezvoltarea inhibitorilor factorului IX (vezi și pct. 4.4). S-a raportat sindrom nefrotic în urma încercării de inducere a toleranței imunitare la pacienții cu hemofilie B cu inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacție alergică.

La pacienții cu hemofilie de tip B pot apărea anticorpi neutralizanți (inhibitori) față de factorul IX. Dacă apar astfel de inhibitori, acest lucru se va manifesta sub formă de răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat în hemofilie.

Există un risc potențial de episoade tromboembolice în urma administrării de produse conținând factor IX, riscul fiind mai crescut în cazul preparatelor cu puritate scăzută. Utilizarea de produse conținând factor IX cu puritate scăzută a fost asociată cu cazuri de infarct miocardic, coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă și embolie pulmonară. Utilizarea de factor IX cu puritate crescută se asociază rar cu complicații tromboembolice.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Pacienți tratați anterior (PTA): Au fost ținuți sub observație în total 153 pacienți cu hemofilie B severă, în studii clinice de fază III și într-un studiu de extensie. Evenimentele adverse au fost monitorizate pentru un total de 561 subiect-ani. Numărul total de zile de expunere a fost de 26.106, cu o mediană de 165 (interval 1-528) zile de expunere per subiect.

Pacienți netratați anterior (PNA): Au fost ținuți sub observație în total 33 pacienți cu hemofilie B severă într-un studiu clinic. Evenimentele adverse au fost monitorizate pentru un total de 57,51 subiect-ani. Numărul total de zile de expunere a fost de 2.233, cu o mediană de 76 (interval 1-137) zile de expunere per subiect.

Tabelul 2 prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (TS și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Tabelul prezintă reacțiile adverse raportate în studiile clinice și identificate în cadrul utilizării ulterioare punerii medicamentului pe piață.

Tabelul 2: Reacțiile adverse raportate pentru ALPROLIX

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului IX	Frecvente ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate Reacție anafilactică Șoc anafilactic	Frecvente ¹ Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli Disgeuzie	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Parestezie orală Halitoză	Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Uropatie obstructivă Hematurie Colică renală	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la locul administrării injecției Fatigabilitate Durere la locul administrării perfuziei	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente

¹ Frecvența se bazează numai pe incidența în studiul cu PNA. Ambele evenimente de inhibare a factorului IX și hipersensibilitate au apărut la un singur PNA în Studiul IV. Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pe tot parcursul programului de studii clinice, la un pacient (netratat anterior) din Studiul IV a apărut un inhibitor de factor IX în titru scăzut asociat cu hipersensibilitate (vezi pct. 5.1). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață s-au observat apariția inhibitorilor factorului IX și hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie).

Copii și adolescenți

Se preconizează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele care apar în cazul adulților. Pentru extinderea și caracterizarea pe vârste a bazei de date privind siguranța la copii, vezi pct. 5.1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele dozelor de ALPROLIX mai mari decât doza recomandată nu au fost caracterizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor IX de coagulare sanguină, codul ATC: B02BD04

Mecanism de acțiune

Factorul IX este o glicoproteină monocatenară cu masă moleculară de aproximativ 55000 daltoni. Este un factor de coagulare dependent de vitamina K. Factorul IX este activat de factorul XIa pe calea intrinsecă a coagulării și de factorul VII/complexul factorului tisular pe calea extrinsecă. Factorul IX activat, în asociere cu factorul VIII activat, activează factorul X. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Trombina convertește apoi fibrinogenul în fibrină și se formează un cheag.

Hemofilia B este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, provocată de valorile scăzute ale factorului IX, ceea ce are drept consecință sângerarea la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Prin tratamentul de substituție, valoarea activității plasmatice a factorului IX este crescută, permițând, prin urmare, corectarea temporară a deficitului factorului și corectarea tendințelor de sângerare.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) este o proteină de fuziune complet recombinantă, cu durată lungă de acțiune, conținând factorul IX de coagulare uman recombinant, legat covalent la domeniul Fc al imunoglobulinei umane G1, produs prin tehnologie ADN recombinant.

Regiunea Fc a imunoglobulinei umane G1 se leagă la receptorul Fc neonatal. Acest receptor este exprimat pe tot parcursul vieții ca parte dintr-o cale care apare natural, care protejează imunoglobulinele împotriva degradării lizozomale, prin reintroducerea acestor proteine în circulație, ceea ce determină timpul lung de înjumătățire plasmatică al acestora.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ALPROLIX au fost evaluate în cadrul a două studii pivot multinaționale, în regim deschis la pacienți tratați anterior (PTA); un studiu de fază 3 la adulți și adolescenți, denumit Studiul I și un studiu de fază 3 la copii și adolescenți, denumit Studiul II (vezi “Copii și adolescenți”). Siguranța și eficacitatea ALPROLIX au fost evaluate, de asemenea, la pacienți netratați anterior (PNA) cu hemofilie B severă (Studiul IV), vezi Copii și adolescenți.

Studiul I a comparat eficacitatea fiecăreia dintre 2 scheme de tratament profilactic (interval săptămânal fix la doza de 50 UI/kg și interval individualizat la doza de 100 UI/kg începând la fiecare 10 zile) cu cea a tratamentului la nevoie. Studiul a înrolat în total 123 pacienți de sex masculin, tratați anterior (cu vârsta cuprinsă între 12 și 71 ani) cu hemofilie B severă ($\leq 2\%$ activitate FIX endogen). Tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu ALPROLIX și au fost urmăriți timp de până la 77 săptămâni.

Din cei 123 subiecți care au finalizat Studiul I, 93 au fost înrolați în Studiul III (studiul de extensie) cu un timp de urmărire median total de 6,5 ani.

De reținut, ratele anualizate ale sângerărilor (RAS) nu sunt comparabile între concentrate de factor diferite și între studii clinice diferite.

Intervale săptămânale fixe și individualizate pentru profilaxie

Doza săptămânală mediană pentru subiecții din grupul săptămânal fix a fost de 45,17 UI/kg (interval intercvartilic (IQR) 38,1-53,7) în Studiul I. RAS mediane corespunzătoare la subiecții evaluabili din punct de vedere al eficacității au fost de 2,95 (IQR: 1,01-4,35) și au rămas similare pe tot parcursul Studiului III (1,85 (IQR 0,76-4,0)). Subiecții au avut o mediană de 0,38 (IQR: 0,00-1,43) sângeri spontane ale articulațiilor în Studiul III.

Pentru subiecții înrolați în grupul cu intervale individualizate, intervalul median de administrare a fost de 12,53 zile (IQR 10,4-13,4) în Studiul I. RAS mediană corespunzătoare a fost de 1,38 (IQR: 0,00-3,43) și a rămas similară pe tot parcursul Studiului III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Intervalele de administrare și consumul de factor au rămas similare în Studiul III (studiul de extensie) în comparație cu Studiul I, pentru ambele scheme de profilaxie.

La 42% dintre subiecții aflați în tratament profilactic individualizat și la 23,0% dintre subiecții aflați în tratament profilactic săptămânal nu au apărut episoade de sângerare. A existat o proporție mai scăzută de subiecți cu interval individualizat pentru profilaxie, cu ≥ 1 articulație ținută la momentul inițial decât de subiecți cu tratament profilactic săptămânal (27,6%, respectiv 57,1%).

Tratamentul sângerărilor

Dintr-un total de 636 evenimente de sângerare observate în Studiul I, 90,4% au fost ținute sub control cu 1 injecție, iar în mod global, 97,3% dintre evenimente au fost ținute sub control cu 2 sau mai puține injecții. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 46,07 (IQR: 32,86-57,03) UI/kg. Doza mediană globală pentru tratarea episodului de sângerare a fost de 51,47 UI/kg (IQR: 35,21-61,73) în grupul cu tratament profilactic săptămânal, 49,62 UI/kg (IQR: 35,71-94,82) în grupul cu interval individualizat pentru profilaxie și 46,58 UI/kg (IQR: 33,33-59,41) în grupul cu tratament la nevoie.

Tratament perioperator (profilaxie pentru intervenții chirurgicale)

În total, s-au efectuat 35 proceduri chirurgicale majore, evaluate la 22 subiecți (21 adulți și adolescenți și 1 pacient copil cu vârsta < 12 ani) în cadrul Studiului I și al Studiului III. Dintre 35 intervenții chirurgicale, 28 intervenții (80,0%) au necesitat o singură doză preoperatorie pentru menținerea hemostazei în timpul intervenției chirurgicale. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru menținerea hemostazei în timpul intervenției chirurgicale a fost de 94,7 UI/kg (interval: 49-152 UI/kg). Doza totală în ziua intervenției chirurgicale a fost cuprinsă între 49 și 341 UI/kg, iar doza totală în perioada perioperatorie cu durata de 14 zile a fost cuprinsă între 60 și 1947 UI/kg.

Rata de răspuns hemostatic a fost evaluată ca excelentă sau bună la 100% dintre intervențiile chirurgicale majore.

Copii și adolescenți

Studiul II a înrolat un număr total de 30 pacienți copii și adolescenți tratați anterior, cu hemofilie B severă ($\leq 2\%$ activitate a FIX endogen). Pacienții aveau vârsta sub 12 ani (15 aveau vârsta < 6 ani, iar 15 aveau vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani). Tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu ALPROLIX și au fost urmăriți timp de până la 52 săptămâni.

Toți cei 30 pacienți au fost tratați cu ALPROLIX cu o schemă de administrare a dozelor în scop profilactic, începând cu 50-60 UI/kg la interval de 7 zile, cu ajustarea dozei până la maximum 100 UI/kg și cu un interval între doze de minimum o dată pe săptămână și maximum de două ori pe săptămână. Dintre cei 30 pacienți care au finalizat Studiul II, 27 s-au înrolat în Studiul III (studiul de extensie). Timpul median în Studiul II+III a fost de 2,88 ani, iar numărul median de zile de expunere a fost de 166.

Studiul IV a înrolat 33 pacienți copii și adolescenți netratați anterior (PNA) cu hemofilie B severă ($\leq 2\%$ activitate a FIX endogen). Vârsta mediană la înrolare a fost de 0,6 ani (interval 0,08-2 ani); 78,8% dintre subiecți aveau vârsta mai mică de 1 an. Numărul general median de săptămâni sub tratament cu ALPROLIX a fost de 83,01 (interval 6,7-226,7 săptămâni), iar numărul general median de zile de expunere a fost de 76 zile (interval 1-137 zile).

Schemă de administrare individualizată în scop profilactic

În Studiul II, valoarea mediană a dozei săptămânale medii de ALPROLIX a fost de 59,40 UI/kg (interval intercvartilic 52,95-64,78 UI/kg) pentru subiecții cu vârsta < 6 ani și de 57,78 UI/kg (interval intercvartilic 51,67-65,01 UI/kg) pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani. Intervalul median global între doze a fost de 6,99 zile (interval intercvartilic 6,94-7,03), fără nicio diferență din punct de vedere al intervalului median între doze între cohortele de vârstă. Cu excepția unui pacient, a cărui ultimă doză prescrisă a fost de 100 UI/kg o dată la 5 zile, ultimele doze prescrise pentru ceilalți 29 de pacienți au fost de până la 70 UI/kg o dată la 7 zile. La 33% dintre pacienții copii și adolescenți nu au apărut episoade de sângerare. Intervalele de administrare a dozelor și consumul de factor au rămas similare în Studiul III în comparație cu Studiul II.

Ratele mediane anualizate ale sângerărilor la subiecții cu vârsta < 12 ani evaluabili din punct de vedere al eficacității au fost 1,97 (interval intercvartilic 0,00-3,13) în Studiul II și au rămas similare pe tot parcursul Studiului III (studiul de extensie).

La PNA (Studiul IV), doza medie săptămânală mediană de ALPROLIX a fost de 57,96 UI/kg (interval intercvartilic 52,45-65,06 UI/kg), iar valoarea mediană a intervalului mediu de administrare a dozelor a fost de 7 zile (interval intercvartilic 6,95-7,12 zile). Intervalele de administrare a dozelor și consumul de factor au rămas similare în Studiul IV în comparație cu studiile II și III. Pentru PNA cărora li s-a administrat tratament profilactic, la 8 (28,6%) dintre subiecți nu a apărut niciun episod de sângerare. Rata anualizată a sângerărilor (RAS) generală mediană pentru subiecții cu schema de tratament profilactic a fost de 1,24 (interval intercvartilic 0,0-2,49).

Tratamentul episoadelor de sângerare

Dintr-un număr total de 60 evenimente de sângerare observate în cadrul studiului II, 75% au fost ținute sub control cu 1 injecție, iar în mod global, 91,7% dintre episoadele de sângerare au fost ținute sub control cu 2 sau mai puține injecții. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 63,51 (interval intercvartilic 48,92-99,44) UI/kg. Doza mediană globală pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 68,22 UI/kg (interval intercvartilic 50,89-126,19).

Dintre cele 58 evenimente de sângerare observate la PNA cărora li s-a administrat tratament profilactic în Studiul IV, 87,9% au fost controlate cu 1 injecție și în ansamblu 96,6% dintre episoadele de sângerare au fost controlate cu 2 sau mai puține injecții. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 71,92 UI/kg (interval intercvartilic 52,45-100,81 UI/kg). Doza generală mediană pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 78,74 UI/kg (interval intercvartilic 53,57-104,90 UI/kg).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile de farmacocinetică efectuate cu ALPROLIX s-au desfășurat la pacienți cu hemofilie B severă, tratați anterior. Datele prezentate la acest punct au fost obținute pe baza testului de coagulare cu o singură fază cu utilizarea unui reactiv pentru aPTT, pe bază de dioxid de siliciu, calibrat conform standardelor aferente valorilor plasmatice de factor IX.

Proprietățile farmacocinetice au fost evaluate la 22 subiecți (cu vârsta ≥ 19 ani) la care s-a administrat ALPROLIX (rFIXFc). În urma unei perioade de eliminare de cel puțin 120 ore (5 zile), subiecților li s-a administrat o singură doză de 50 UI/kg. Probele farmacocinetice au fost recoltate înainte de administrarea dozei, iar apoi la 11 momente de timp, până la 240 ore (10 zile) după administrarea dozei. Parametrii farmacocinetici din cadrul analizei necompartimentale după administrarea dozei de ALPROLIX de 50 UI/kg sunt prezentați în Tabelul 3.

Tabelul 3: Parametrii farmacocinetici ai ALPROLIX (doză de 50 UI/kg)

Parametri farmacocinetici ¹	ALPROLIX (Î 95%)
	N=22
Recuperare incrementală (UI/dl per UI/kg)	0,92 (0,77-1,10)
ASC/Doză (UI*ore/dl per UI/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (UI/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/oră și kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (ore)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (ore) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (ore) ²	82,12 (71,39-94,46)
TMR (ore)	95,82 (88,44-106,21)
V _{se} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Timp până la 1% (zile) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Parametrii farmacocinetici sunt prezentați în media geometrică (Î 95%)

² Acești parametrii farmacocinetici obținuți din analiza compartimentală

Abrevieri: Î = interval de încredere; C_{max} = activitatea maximă; ASC = aria de sub curba activitate FIX - timp; t_{1/2α} = timp de înjumătățire prin distribuție; t_{1/2β} = timp de înjumătățire prin eliminare; t_{1/2} = timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare; CL = clearance; V_{se} = volum de distribuție la starea de echilibru; TMR = timp mediu de remanență.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (82 ore) este influențat de regiunea Fc, despre care în modelele la animale s-a demonstrat că este mediată prin căile de reintroducere în circulație a receptorului Fc neonatal.

A fost elaborat un model de farmacocinetică populațională pe baza datelor privind activitatea FIX provenite de la 161 subiecți de toate vârstele (vârsta cuprinsă între 2 și 76 ani), cu greutatea cuprinsă între 12,5 kg și 186,7 kg în trei studii clinice (12 subiecți într-un studiu de fază 1/2a, 123 subiecți în Studiul I și 26 subiecți în Studiul II). CL estimat pentru un adult obișnuit cu greutatea de 70 kg este de 2,30 dl/oră, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de respectiv 194,8 dl. Valoarea medie (DS) observată a profilului activitate-timp în urma administrării unei doze unice de ALPROLIX la pacienți cu hemofilie B severă este prezentată mai jos (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Valoarea observată a mediei (DS) activității FIX [UI/dl] în urma administrării unei doze unice de ALPROLIX¹ (rFIXFc) la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani

Doza (UI/kg)	10 min.	1 oră	3 ore	6 ore	24 ore	48 ore	96 ore	144 ore	168 ore	192 ore	240 ore	288 ore
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)	ND
100	112 (24)	ND	77,1 (12,8)	ND	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	ND	4,81 (1,67)	ND	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Vezi pct. 4.2; ND: Nu este disponibilă

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici ai ALPROLIX au fost determinați pentru adolescenții din cadrul studiului I (recoltarea de probe farmacocinetice a fost efectuată înainte de administrarea dozei, urmată de evaluare la mai multe momente de timp, până la 336 ore (14 zile) după administrarea dozei) și pentru copiii din Studiul II (recoltarea de probe de farmacocinetică a fost efectuată înainte de administrarea dozei, urmată de evaluare la 7 momente de timp, până la 168 ore (7 zile) după administrarea dozei). Tabelul 5 prezintă parametrii farmacocinetici calculați pe baza datelor provenite de la copii și adolescenți pentru 35 subiecți cu vârsta sub 18 ani.

Tabelul 5: Comparația parametrilor FC pentru ALPROLIX (rFIXFc) în funcție de categoria de vârstă

Parametri FC ¹	Studiul II		Studiul I
	< 6 ani (2, 4)	între 6 și < 12 ani (6, 10)	între 12 și < 18 ani (12, 17)
	N=11	N=13	N=11
IR (UI/dl per UI/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
ASC/Doză (UI*ore/dl per UI/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (ore)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
TMR (ore)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/oră și kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V _{se} (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹ Parametrii farmacocinetici derivați din analiza necompartimentală sunt prezentați în media geometrică (Î 95%)

Abrevieri: Î = interval de încredere; IR = recuperare incrementală; ASC = aria de sub curba activitate FIX - timp; t_{1/2} = timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare; TMR = timp mediu de remanență; CL = clearance; V_{se} = volum de distribuție la starea de echilibru

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza testului de trombogenitate la iepure (modelul stazei Wessler) și a studiilor privind toxicitatea după doze repetate (care au inclus evaluări ale toxicității locale, ale organelor de reproducere masculine și ale parametrilor electrocardiografici). Nu s-au efectuat studii de investigare a genotoxicității, carcinogenității, toxicității asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării embrio-fetale. În cadrul unui studiu privind transferul placentar, s-a demonstrat că eftrenonacogul alfa (rFIXFc) traversează placenta în cantități mici, la șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Zahăr

Histidină

Manitol

Polisorbat 20

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Trebuie utilizat numai setul de perfuzie furnizat, deoarece poate surveni o eroare de tratament, ca urmare a adsorbției factorului IX de coagulare pe suprafețele interne ale unor dispozitive pentru injectare.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data la care medicamentul este scos din frigider trebuie înregistrată pe cutie. După păstrarea la temperatura camerei, medicamentul nu poate fi reintrodus în frigider. Produsul nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe flacon sau după 6 luni de la scoaterea cutiei din frigider, oricare dintre acestea survine prima.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru un interval de 6 ore, în condiții de păstrare la temperatura camerei (până la 30°C). Dacă medicamentul nu este utilizat în interval de 6 ore, acesta trebuie eliminat. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire.

Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A se proteja medicamentul de lumina directă a soarelui.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare

Fiecare ambalaj conține:

- pulbere într-un flacon din sticlă de tip 1, cu dop din cauciuc clorobutilic
- 5 ml de solvent într-o seringă preumplută din sticlă de tip 1, cu dop din cauciuc bromobutilic, al pistonului
- o tijă a pistonului
- un adaptor steril pentru flacon, pentru reconstituire
- un set de perfuzie steril
- tampon(tampoane) cu alcool
- platură(i)
- compresă(e) din tifon.

Mărimea ambalajului este de 1.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea pentru injecție din fiecare flacon trebuie reconstituită cu solventul furnizat (soluție de clorură de sodiu) din seringă preumplută, utilizând adaptorul steril pentru flacon, pentru reconstituire.

Flaconul trebuie rotit ușor până la dizolvarea completă a pulberii.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră. Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie examinat vizual pentru a observa prezența eventualelor particule sau modificări de culoare. A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă depozite.

Acest produs este numai pentru utilizare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru preparare și administrare

Procedura de mai jos descrie prepararea și administrarea ALPROLIX.

ALPROLIX se administrează prin injecție intravenoasă (i.v.) după dizolvarea pulberii pentru soluția injectabilă cu solventul furnizat în seringă preumplută. Ambalajul ALPROLIX conține:



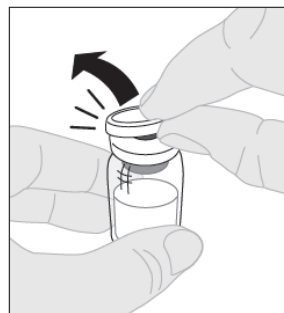
- A) 1 flacon cu pulbere
- B) 5 ml de solvent în seringă preumplută
- C) 1 tijă a pistonului
- D) 1 adaptor pentru flacon
- E) 1 set de perfuzie
- F) 2 tampoane cu alcool
- G) 2 plasturi
- H) 1 compresă din tifon

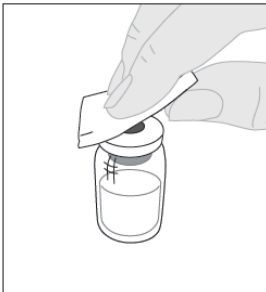
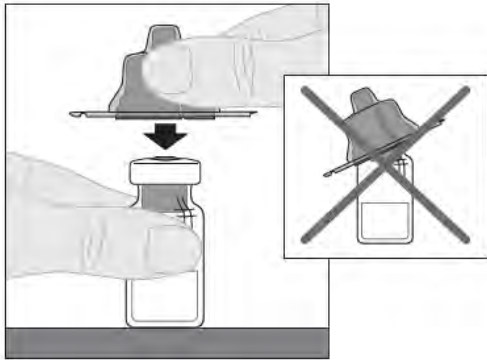
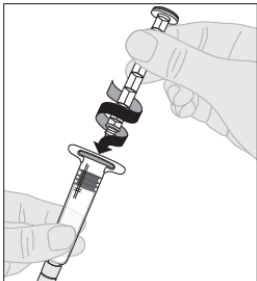
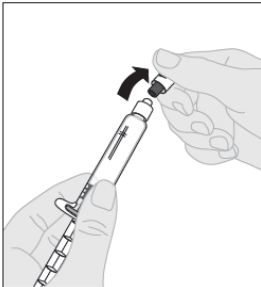
ALPROLIX nu trebuie amestecat cu alte soluții injectabile sau perfuzabile.

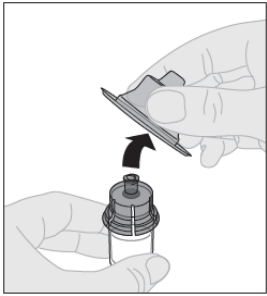
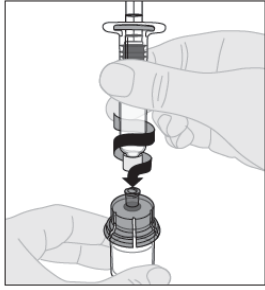
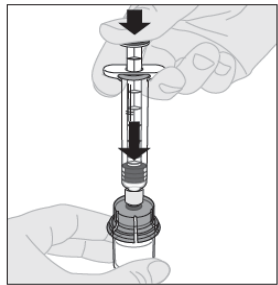
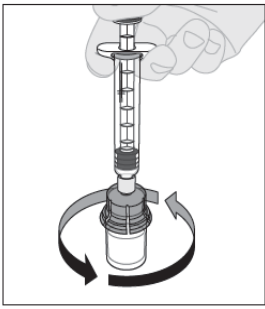
Spălați-vă mâinile înainte de a deschide ambalajul.

Preparare:

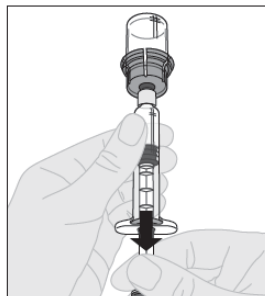
1. Verificați denumirea și concentrația de pe ambalaj, pentru a vă asigura că acesta conține medicamentul corect. Verificați data de expirare de pe cutia de ALPROLIX. Nu utilizați medicamentul dacă a expirat.
2. Dacă ALPROLIX a fost păstrat la frigider, lăsați flaconul cu ALPROLIX (A) și seringă cu solvent (B) să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați o sursă de căldură externă.
3. Așezați flaconul pe o suprafață plată curată. Îndepărtați capacul din plastic, fără filet, detașabil, de pe flacon.



4. Ștergeți partea de sus a flaconului cu unul dintre tampoanele cu alcool (F) furnizate în ambalaj și lăsați-o să se usuce la aer. Nu atingeți partea de sus a flaconului și nu permiteți ca aceasta să se atingă de nimic altceva, după ștergere.	
5. Detașați în sens invers învelișul din hârtie cu rol de protecție de pe adaptorul pentru flacon transparent, din plastic (D). Nu scoateți adaptorul din capacul său fără filet, cu rol de protecție. Nu atingeți interiorul ambalajului adaptorului pentru flacon.	
6. Așezați flaconul pe o suprafață plată. Țineți adaptorul pentru flacon în capacul său fără filet cu rol de protecție și potriviți-l peste partea de sus a flaconului. Apăsați ferm până când adaptorul se fixează la partea de sus a flaconului, tija adaptorului penetrând dopul flaconului.	
7. Atașați tija pistonului (C) la seringă cu solvent, introducând vârful tije pistonului în deschiderea pistonului seringii. Răsuciți ferm tija pistonului în sensul acelor de ceasornic, până când se fixează în siguranță în pistonul seringii.	
8. Rupeți capacul fără filet, din plastic, securizat, de culoare albă, de pe seringă cu solvent, îndoind clapa perforată până când se detașează. Puneți capacul fără filet deoparte, cu partea de sus în jos, pe o suprafață plată. Nu atingeți interiorul capacului fără filet sau vârful seringii.	

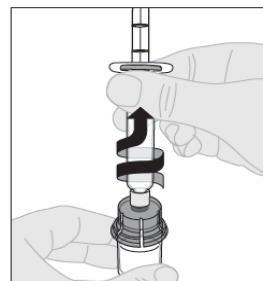
9. Scoateți capacul fără filet, cu rol de protecție, de pe adaptor și eliminați-l.	
10. Conectați seringă cu solvent la adaptorul pentru flacon, introducând vârful seringii în deschiderea adaptorului. Apăsați ferm și răsușiți seringă în sensul acelor de ceasornic, până când se conectează în siguranță.	
11. Apăsați lent tija pistonului pentru a injecta tot solventul în flaconul de ALPROLIX.	
12. Cu seringă conectată în continuare la adaptor și ținând tija pistonului apăsată, rotiți ușor flaconul până la dizolvarea completă a pulberii. A nu se agita.	
13. Soluția finală trebuie examinată vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă (de culoarea perlei) și incoloră. Nu utilizați soluția dacă este tulbure sau conține particule vizibile.	

14. Asigurându-vă că tija pistonului seringii este în continuare apăsată complet, întoarceți flaconul în plan vertical. Trageți lent de tija pistonului pentru a extrage toată soluția prin adaptorul pentru flacon, în seringă.



Notă: Dacă utilizați mai mult de un flacon de ALPROLIX per injectare, fiecare flacon trebuie preparat separat conform instrucțiunilor anterioare (pașii de la 1 la 13), iar seringă cu solvent trebuie îndepărtată, lăsând adaptorul pentru flacon la locul său. Poate fi utilizată o seringă unică, de dimensiuni mari, de tip luer-lock, pentru a extrage conținutul preparat al fiecărui flacon.

15. Detașați seringă de pe adaptorul pentru flacon, trăgând încet și răsucind flaconul în sens contrar acelor de ceasornic.



16. Eliminați flaconul și adaptorul.

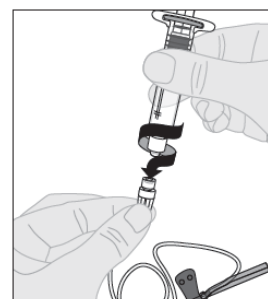
Notă: Dacă soluția nu urmează să fie utilizată imediat, capacul fără filet al seringii trebuie montat cu atenție înapoi pe vârful seringii. Nu atingeți vârful seringii sau interiorul capacului fără filet.

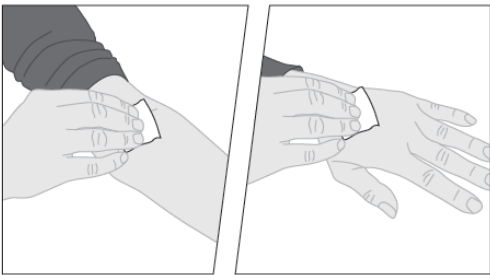
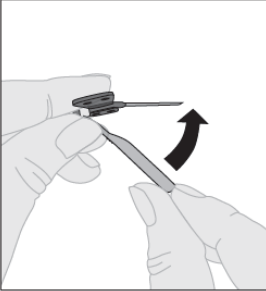
După preparare, ALPROLIX poate fi păstrat la temperatura camerei timp de până la 6 ore înainte de administrare. După această perioadă, soluția ALPROLIX preparată trebuie aruncată. A se proteja de lumina directă a soarelui.

Administrare (injectare intravenoasă):

ALPROLIX trebuie administrat utilizând setul de perfuzie (E) furnizat în acest ambalaj.

1. Deschideți ambalajul setului de perfuzie și îndepărtați capacul fără filet de la capătul tubulaturii. Atașați seringă cu soluția de ALPROLIX preparată la capătul tubulaturii setului de perfuzie, răsucind în sensul acelor de ceasornic.



2. Dacă este necesar, aplicați un garou și pregătiți locul de injectare ștergând bine pielea cu celălalt tampon cu alcool furnizat în ambalaj.	
3. Îndepărtați orice bule de aer din tubulatura setului de perfuzie, apăsând lent tija pistonului până când lichidul ajunge la acul setului de perfuzie. Nu împingeți soluția prin ac. Îndepărtați învelișul de protecție transparent, din plastic, de pe ac.	
4. Introduceți acul setului de perfuzie într-o venă, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale și îndepărtați garoul. Dacă doriți, puteți utiliza unul din plasturii (G) furnizați în ambalaj pentru a menține fixate aripioarele din plastic ale acului la nivelul locului de injectare. Medicamentul preparat trebuie injectat intravenos, timp de mai multe minute. Medicul dumneavoastră vă poate modifica viteza de injectare recomandată, pentru a face administrarea mai confortabilă pentru dumneavoastră.	
5. După finalizarea injectării și scoaterea acului, trebuie să pliați învelișul de protecție al acului și să îl fixați pe ac.	
6. Vă rugăm să aruncați în condiții de siguranță acul utilizat, orice cantitate de soluție neutilizată, seringă și flaconul gol, într-un recipient adecvat pentru deșeuri medicale, deoarece aceste materiale pot vătăma alte persoane dacă nu sunt eliminate în mod corespunzător. Nu utilizați din nou echipamentul.	

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709-4627
Statele Unite ale Americii

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ALPROLIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Pulbere: eftrenonacog alfa 250 UI (aprox. 50 UI/ml după reconstituire),

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere:

zahăr, histidină, manitol, polisorbat 20, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent:

clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 5 ml de solvent în seringă preumplută, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor pentru flacon, 1 set de perfuzie, 2 tampoane cu alcool, 2 plasturi, 1 compresă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Este disponibil un material video de instruire legat de modul de preparare și administrare al ALPROLIX, prin scanarea codului QR cu ajutorul unui smartphone sau prin intermediul site-ului web

Codul QR care trebuie inclus+ <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 6 luni. A nu se reintroduce în frigider după păstrarea la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1098/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ALPROLIX 250

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ALPROLIX 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa
factor IX de coagulare recombinant
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ALPROLIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Pulbere: eftrenonacog alfa 500 UI (aprox. 100 UI/ml după reconstituire),

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere:

zahăr, histidină, manitol, polisorbat 20, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent:

clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 5 ml de solvent în seringă preumplută, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor pentru flacon, 1 set de perfuzie, 2 tampoane cu alcool, 2 plasturi, 1 compresă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Este disponibil un material video de instruire legat de modul de preparare și administrare al ALPROLIX, prin scanarea codului QR cu ajutorul unui smartphone sau prin intermediul site-ului web

Codul QR care trebuie inclus+ <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 6 luni. A nu se reintroduce în frigider după păstrarea la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1098/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ALPROLIX 500

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ALPROLIX 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa
factor IX de coagulare recombinant
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ALPROLIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Pulbere: eftrenonacog alfa 1000 UI (aprox. 200 UI/ml după reconstituire),

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere:

zahăr, histidină, manitol, polisorbat 20, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent:

clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 5 ml de solvent în seringă preumplută, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor pentru flacon, 1 set de perfuzie, 2 tampoane cu alcool, 2 plasturi, 1 compresă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Este disponibil un material video de instruire legat de modul de preparare și administrare al ALPROLIX, prin scanarea codului QR cu ajutorul unui smartphone sau prin intermediul site-ului web

Codul QR care trebuie inclus+ <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 6 luni. A nu se reintroduce în frigider după păstrarea la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1098/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ALPROLIX 1000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ALPROLIX 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa
factor IX de coagulare recombinant
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ALPROLIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Pulbere: eftrenonacog alfa 2000 UI (aprox. 400 UI/ml după reconstituire),

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere:

zahăr, histidină, manitol, polisorbat 20, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent:

clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 5 ml de solvent în seringă preumplută, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor pentru flacon, 1 set de perfuzie, 2 tampoane cu alcool, 2 plasturi, 1 compresă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Este disponibil un material video de instruire legat de modul de preparare și administrare al ALPROLIX, prin scanarea codului QR cu ajutorul unui smartphone sau prin intermediul site-ului web

Codul QR care trebuie inclus+ <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 6 luni. A nu se reintroduce în frigider după păstrarea la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1098/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ALPROLIX 2000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ALPROLIX 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa
factor IX de coagulare recombinant
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ALPROLIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Pulbere: eftrenonacog alfa 3000 UI (aprox. 600 UI/ml după reconstituire),

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere:

zahăr, histidină, manitol, polisorbat 20, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent:

clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 5 ml de solvent în seringă preumplută, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor pentru flacon, 1 set de perfuzie, 2 tampoane cu alcool, 2 plasturi, 1 compresă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Este disponibil un material video de instruire legat de modul de preparare și administrare al ALPROLIX, prin scanarea codului QR cu ajutorul unui smartphone sau prin intermediul site-ului web

Codul QR care trebuie inclus+ <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 6 luni. A nu se reintroduce în frigider după păstrarea la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1098/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ALPROLIX 3000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ALPROLIX 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa
factor IX de coagulare recombinant
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Solvent pentru ALPROLIX
clorură de sodiu
apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ALPROLIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ALPROLIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ALPROLIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ALPROLIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ALPROLIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ALPROLIX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ALPROLIX
3. Cum să utilizați ALPROLIX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ALPROLIX
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru preparare și administrare

1. Ce este ALPROLIX și pentru ce se utilizează

ALPROLIX conține substanța activă eftrenonacog alfa, un factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc. Factorul IX este o proteină produsă natural în organism, necesară pentru formarea cheagurilor de sânge și oprirea sângerării.

ALPROLIX este un medicament utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor în cazul pacienților din toate grupele de vârstă cu hemofilie B (o tulburare de sângerare moștenită provocată de deficitul de factor IX).

ALPROLIX este preparat prin tehnologie recombinantă, fără adăugarea în timpul procesului de fabricație a vreunei alte componente derivate, umană sau animală.

Cum acționează ALPROLIX

În cazul pacienților cu hemofilie B, factorul IX este absent sau nu funcționează în mod adecvat. Acest medicament este utilizat pentru a înlocui absența sau deficitul de factor IX. ALPROLIX determină creșterea valorii factorului IX în sânge și corectează temporar tendința de sângerare. Proteina de fuziune Fc din acest medicament determină creșterea duratei perioadei de timp în care acționează medicamentul.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ALPROLIX

Nu utilizați ALPROLIX

- dacă sunteți alergic la eftrenonacog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ALPROLIX, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Există o posibilitate redusă de apariție a unei reacții anafilactice (o reacție alergică severă, brusc instalată) la ALPROLIX. Semnele reacțiilor alergice pot include mâncărime generalizată, urticarie, constricție la nivelul pieptului, dificultăți de respirație și scădere a tensiunii arteriale. Dacă apare vreunul dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Din cauza riscului de reacții alergice la factorul IX, administrările inițiale ale ALPROLIX trebuie efectuate sub supraveghere medicală, într-un context în care poate fi furnizată asistență medicală adecvată pentru reacții alergice.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă credeți că sângerarea nu este ținută sub control cu doza administrată, deoarece pot exista mai multe motive pentru acest lucru. De exemplu, formarea de anticorpi (cunoscuți și drept inhibitori) față de factorul IX este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului hemofiliei B. Anticorpul împiedică tratamentul să acționeze în mod adecvat. Acest lucru va fi verificat de medicul dumneavoastră. Nu măriți doza totală de ALPROLIX pentru a ține sub control sângerarea fără să vă adresați medicului dumneavoastră.

Pacienții cu inhibitori ai factorului IX pot prezenta un risc crescut de anafilaxie la tratamentele ulterioare cu factor IX. Prin urmare, dacă manifestați reacții alergice cum sunt cele descrise mai sus, trebuie să fiți testat pentru depistarea prezenței inhibitorilor.

Produsele conținând factorul IX pot determina creșterea riscului de apariție a unor cheaguri de sânge nedorite în organismul dumneavoastră, în special dacă prezentați factori de risc privind apariția cheagurilor de sânge. Simptomele legate de prezența posibilă a unui cheag de sânge nedorit pot include: durere și/sau sensibilitate de-a lungul unei vene, umflare neașteptată a unui braț sau picior sau senzație bruscă de lipsă de aer sau dificultăți de respirație.

Evenimente cardiovasculare

Dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau aveți risc de boală cardiacă, manifestați prudență specială atunci când utilizați factor IX și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, prezența de bacterii în sânge și formare de cheaguri de sânge la nivelul locului cateterului.

Documentare

Se recomandă ferm ca de câte ori se administrează ALPROLIX să fie înregistrate denumirea și seria de fabricație ale medicamentului.

ALPROLIX împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ALPROLIX nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ALPROLIX conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. În cazul utilizării mai multor flacoane pentru tratament, trebuie să se țină seama de conținutul total de sodiu.

3. Cum să utilizați ALPROLIX

Tratamentul cu ALPROLIX va fi inițiat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră (vezi pct. 7). Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

ALPROLIX se administrează prin injectare într-o venă. Dumneavoastră sau o altă persoană îl puteți administra după primirea unei instruiți adecvate. Medicul dumneavoastră va decide doza (în Unități Internaționale sau „UI”) care vi se va administra. Doza va depinde de nevoile dumneavoastră individuale de tratament de substituție cu factor IX și de utilizarea pentru prevenirea sau pentru tratamentul sângerării. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă credeți că sângerarea nu este ținută sub control cu doza administrată.

Cât de des veți avea nevoie de o injecție va depinde de cât de bine acționează medicamentul în cazul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua analize de laborator adecvate pentru a se asigura că aveți o cantitate corespunzătoare de factor IX în sânge.

Tratamentul sângerării

Doza de ALPROLIX este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de cantitatea de factor IX care trebuie atinsă. Cantitatea de factor IX necesară depinde de severitatea și locul producerii sângerării.

Prevenirea sângerărilor

Dacă utilizați ALPROLIX pentru prevenirea sângerărilor, medicul dumneavoastră vă va calcula doza.

Doza uzuală de ALPROLIX este de 50 UI per kg de greutate corporală, administrată o dată pe săptămână sau de 100 UI per kg de greutate corporală, administrată o dată la 10 zile. Doza sau intervalul pot fi ajustate de medicul dumneavoastră. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte între doze sau doze mai crescute.

Utilizare la copii și adolescenți

ALPROLIX poate fi utilizat la copii și adolescenți de toate vârstele. La copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai crescute sau injecții mai frecvente, iar doza uzuală este de 50-60 UI per kg de greutate corporală, administrată o dată la 7 zile.

Dacă utilizați mai mult ALPROLIX decât trebuie

Adresați-vă cât mai curând posibil medicului dumneavoastră. Trebuie să utilizați întotdeauna ALPROLIX exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Dacă uitați să utilizați ALPROLIX

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza imediat ce vă amintiți și apoi reluați schema normală de administrare a dozelor. Dacă nu sunteți sigur legat de cum să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să utilizați ALPROLIX

Nu încetați să utilizați ALPROLIX fără a vă adresa medicului dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați ALPROLIX, este posibil să nu mai fiți protejat împotriva sângerării sau ca sângerarea curentă să nu se oprească.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar reacții alergice severe, bruște (reacție anafilactică), injectarea trebuie oprită imediat. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați vreunul din următoarele simptome de reacții alergice: umflare a feței, erupție trecătoare pe piele, mâncărime generalizată, urticarie, constricție la nivelul pieptului, dificultăți de respirație, senzație de arsură și înțepături la locul de injectare, frisoane, înroșire a feței, durere de cap, stare generală de rău, greață, neliniște, bătăi rapide ale inimii și tensiune arterială scăzută.

Pentru copiii netratați anterior cu medicamente care conțin factor IX, pot apărea frecvent inhibitori (vezi pct. 2) (până la 1 din 10 pacienți). Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil ca medicamentul să înceteze să funcționeze în mod adecvat, iar copilul dumneavoastră poate manifesta sângerare persistentă. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.

Pot apărea următoarele reacții adverse la utilizarea acestui medicament.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): durere de cap, senzație de amorțeală sau de furnicături la nivelul gurii, durere în părțile laterale ale trunchiului, cu prezența de sânge în urină (uropatie obstructivă) și înroșire la locul de injectare.

Copii netratați anterior cu medicamente care conțin factor IX: inhibitori ai factorului IX, hipersensibilitate.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): amețeli, modificare a gustului, respirație urât mirositoare, senzație de oboseală, durere la locul de injectare, bătăi rapide ale inimii, prezența de sânge în urină (hematurie), durere în părțile laterale ale trunchiului (colică renală), tensiune arterială scăzută și scădere a poftei de mâncare.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): reacție alergică severă bruscă și reacție alergică cu risc letal (șoc anafilactic).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ALPROLIX

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Nu utilizați acest medicament dacă a fost păstrat la temperatura camerei mai mult de 6 luni.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternativ, ALPROLIX poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă unică, ce nu trebuie să depășească 6 luni. Vă rugăm să notați pe cutie data la care ALPROLIX este scos din frigider și lăsat la temperatura camerei. După păstrarea la temperatura camerei, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider.

După ce ați preparat ALPROLIX, acesta trebuie utilizat imediat. Dacă nu puteți utiliza imediat soluția preparată, aceasta trebuie utilizată în interval de 6 ore atunci când este păstrată la temperatura camerei. Nu păstrați la frigider soluția după preparare. Protejați soluția de lumina directă a soarelui.

Soluția preparată trebuie să fie limpede până la ușor de culoarea perlei (opalescentă) și incoloră. Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau conține particule vizibile.

Acest produs este numai pentru utilizare unică.

Eliminați în mod corespunzător orice cantitate de soluție neutilizată. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ALPROLIX

Pulbere:

- Substanța activă este eftrenonacog alfa (factor IX de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc). Fiecare flacon de ALPROLIX conține nominal eftrenonacog alfa 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI.
- Celelalte componente sunt: zahăr, histidină, manitol, polisorbitat 20, hidroxid de sodiu și acid clorhidric. Dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu, vezi pct. 2.

Solvent:

5 ml clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile

Cum arată ALPROLIX și conținutul ambalajului

ALPROLIX este furnizat sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este o pulbere sau masă compactă de culoare albă până la aproape albă. Solventul furnizat pentru prepararea soluției este o soluție limpede, incoloră. După preparare, soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră.

Fiecare ambalaj de ALPROLIX conține 1 flacon cu pulbere, 5 ml de solvent în seringă preumplută, 1 tijă a pistonului, 1 adaptor pentru flacon, 1 set de perfuzie, 2 tampoane cu alcool, 2 plasturi și 1 compresă din tifon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suedia

Telefon: +46 8 697 20 00

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Vă rugăm să întoarceți prospectul pentru pct. 7. Instrucțiuni pentru preparare și administrare.

7. Instrucțiuni pentru preparare și administrare

Procedura de mai jos descrie prepararea și administrarea ALPROLIX.

ALPROLIX se administrează prin injecție intravenoasă (i.v.) după dizolvarea pulberii pentru soluția injectabilă cu solventul furnizat în seringă preumplută. Ambalajul ALPROLIX conține:

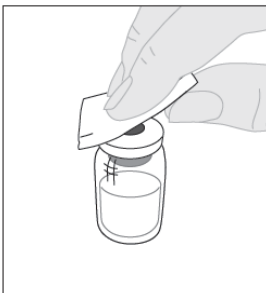
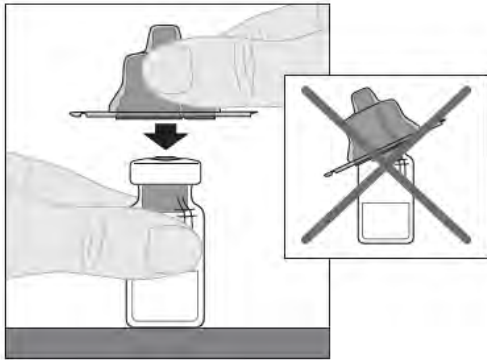


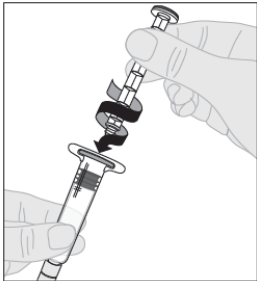
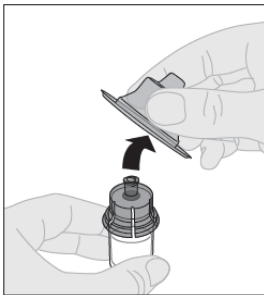
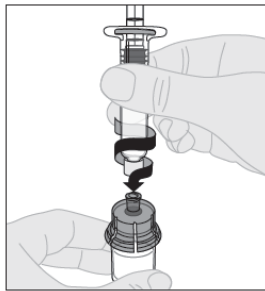
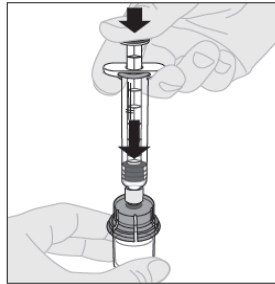
- A) 1 flacon cu pulbere
- B) 5 ml de solvent în seringă preumplută
- C) 1 tijă a pistonului
- D) 1 adaptor pentru flacon
- E) 1 set de perfuzie
- F) 2 tampoane cu alcool
- G) 2 plasturi
- H) 1 compresă din tifon

ALPROLIX nu trebuie amestecat cu alte soluții injectabile sau perfuzabile.

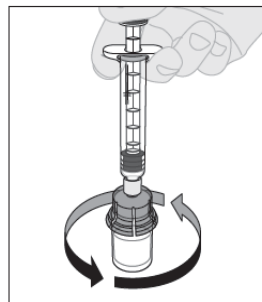
Spălați-vă mâinile înainte de a deschide ambalajul.

Preparare:

1.	Verificați denumirea și concentrația de pe ambalaj, pentru a vă asigura că acesta conține medicamentul corect. Verificați data de expirare de pe cutia de ALPROLIX. Nu utilizați medicamentul dacă a expirat.	
2.	Dacă ALPROLIX a fost păstrat la frigider, lăsați flaconul cu ALPROLIX (A) și seringă cu solvent (B) să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați o sursă de căldură externă.	
3.	Așezați flaconul pe o suprafață plată curată. Îndepărtați capacul din plastic, fără filet, detașabil, de pe flacon.	
4.	Ștergeți partea de sus a flaconului cu unul dintre tamponurile cu alcool (F) furnizate în ambalaj și lăsați-o să se usuce la aer. Nu atingeți partea de sus a flaconului și nu permiteți ca aceasta să se atingă de nimic altceva, după ștergere.	
5.	Detașați în sens invers învelișul din hârtie cu rol de protecție de pe adaptorul pentru flacon transparent, din plastic (D). Nu scoateți adaptorul din capacul său fără filet, cu rol de protecție. Nu atingeți interiorul ambalajului adaptorului pentru flacon.	
6.	Așezați flaconul pe o suprafață plată. Țineți adaptorul pentru flacon în capacul său fără filet cu rol de protecție și potriviți-l peste partea de sus a flaconului. Apăsați ferm până când adaptorul se fixează la partea de sus a flaconului, tija adaptorului penetrând dopul flaconului.	

7. Ataşați tija pistonului (C) la seringă cu solvent, introducând vârful tije pistonului în deschiderea pistonului seringii. Răsuciți ferm tija pistonului în sensul acelor de ceasornic, până când se fixează în siguranță în pistonul seringii.	
8. Rupeți capacul fără filet, din plastic, securizat, de culoare albă, de pe seringă cu solvent, îndoiind clapa perforată până când se detașează. Puneți capacul fără filet deoparte, cu partea de sus în jos, pe o suprafață plată. Nu atingeți interiorul capacului fără filet sau vârful seringii.	
9. Scoateți capacul fără filet, cu rol de protecție, de pe adaptor și eliminați-l.	
10. Conectați seringă cu solvent la adaptorul pentru flacon, introducând vârful seringii în deschiderea adaptorului. Apăsăți ferm și răsuciți seringă în sensul acelor de ceasornic, până când se conectează în siguranță.	
11. Apăsăți lent tija pistonului pentru a injecta tot solventul în flaconul de ALPROLIX.	

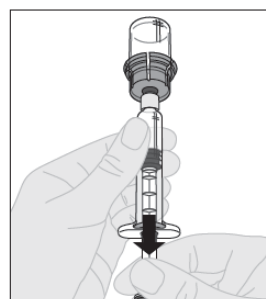
12. Cu seringa conectată în continuare la adaptor și ținând tija pistonului apăsată, rotiți ușor flaconul până la dizolvarea completă a pulberii. A nu se agita.



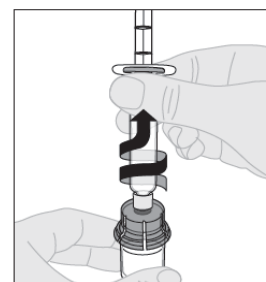
13. Soluția finală trebuie examinată vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede până la ușor de culoarea perlei (opalescentă) și incoloră. Nu utilizați soluția dacă este tulbure sau conține particule vizibile.

14. Asigurându-vă că tija pistonului seringii este în continuare apăsată complet, întoarceți flaconul în plan vertical. Trageți lent de tija pistonului pentru a extrage toată soluția prin adaptorul pentru flacon, în seringă.

Notă: Dacă utilizați mai mult de un flacon de ALPROLIX per injectare, fiecare flacon trebuie preparat separat conform instrucțiunilor anterioare (pașii de la 1 la 13), iar seringă cu solvent trebuie îndepărtată, lăsând adaptorul pentru flacon la locul său. Poate fi utilizată o seringă unică, de dimensiuni mari, de tip luer-lock, pentru a extrage conținutul preparat al fiecărui flacon.



15. Detașați seringă de pe adaptorul pentru flacon, trăgând încet și răsucind flaconul în sens contrar acelor de ceasornic.



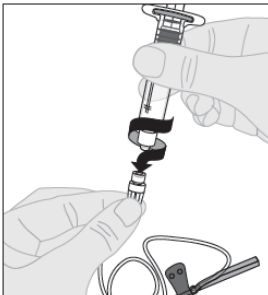
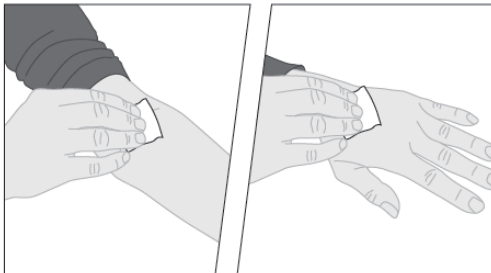
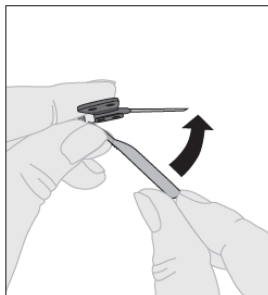
16. Eliminați flaconul și adaptorul.

Notă: Dacă soluția nu urmează să fie utilizată imediat, capacul fără filet al seringii trebuie montat cu atenție înapoi pe vârful seringii. Nu atingeți vârful seringii sau interiorul capacului fără filet.

După preparare, ALPROLIX poate fi păstrat la temperatura camerei timp de până la 6 ore înainte de administrare. După această perioadă, soluția ALPROLIX preparată trebuie aruncată. A se proteja de lumina directă a soarelui.

Administrare (injectare intravenoasă):

ALPROLIX trebuie administrat utilizând setul de perfuzie (E) furnizat în acest ambalaj.

1.	Deschideți ambalajul setului de perfuzie și îndepărtați capacul fără filet de la capătul tubulaturii. Atașați seringă cu soluția de ALPROLIX preparată la capătul tubulaturii setului de perfuzie, răsucind în sensul acelor de ceasornic.	
2.	Dacă este necesar, aplicați un garou și pregătiți locul de injectare ștergând bine pielea cu celălalt tampon cu alcool furnizat în ambalaj.	
3.	Îndepărtați orice bule de aer din tubulatura setului de perfuzie, apăsând lent tija pistonului până când lichidul ajunge la acul setului de perfuzie. Nu împingeți soluția prin ac. Îndepărtați învelișul de protecție transparent, din plastic, de pe ac.	
4.	Introduceți acul setului de perfuzie într-o venă, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale și îndepărtați garoul. Dacă doriți, puteți utiliza unul din plasturii (G) furnizați în ambalaj pentru a menține fixate aripioarele din plastic ale acului la nivelul locului de injectare. Medicamentul preparat trebuie injectat intravenos, timp de mai multe minute. Medicul dumneavoastră vă poate modifica viteza de injectare recomandată, pentru a face administrarea mai confortabilă pentru dumneavoastră.	
5.	După finalizarea injectării și scoaterea acului, trebuie să pliați învelișul de protecție al acului și să îl fixați pe ac.	
6.	Vă rugăm să aruncați în condiții de siguranță acul utilizat, orice cantitate de soluție neutilizată, seringă și flaconul gol, într-un recipient adecvat pentru deșeuri medicale, deoarece aceste materiale pot vătăma alte persoane dacă nu sunt eliminate în mod corespunzător. Nu utilizați din nou echipamentul.	

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru eftrenonacog alfa, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscurile, din raportările spontane, incluzând în majoritatea cazurilor o relație temporală strânsă, dispariția simptomelor la oprirea administrării și/sau reapariția simptomelor la reluarea administrării și având în vedere un mecanism plauzibil de acțiune, PRAC ia în considerare o relație cauzală între eftrenonacog alfa și **șocul anafilactic**. În prezent în rezumatul caracteristicilor produsului este menționată doar „Reacția anafilactică”. Având în vedere că „Șocul anafilactic” este mai sever decât reacția anafilactică, acesta trebuie menționat separat.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin eftrenonacog alfa trebuie modificate în consecință.

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Pct. 4.8**

Trebuie adăugată următoarea reacție adversă la SOC Tulburări ale sistemului imunitar, cu frecvență necunoscută: **Șoc anafilactic**

Prospect

- **Pct. 4 Reacții adverse posibile**

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): reacție alergică severă bruscă și reacție alergică cu risc letal (șoc anafilactic).

În urma evaluării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru eftrenonacog alfa, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin eftrenonacog alfa este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.