

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALPROLIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

ALPROLIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

ALPROLIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

ALPROLIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

ALPROLIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ALPROLIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250 IU lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

Po rekonstituci obsahuje přípravek ALPROLIX přibližně 250 IU (50 IU/ml) lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

ALPROLIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

Po rekonstituci obsahuje přípravek ALPROLIX přibližně 500 IU (100 IU/ml) lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

ALPROLIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1 000 IU lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

Po rekonstituci obsahuje přípravek ALPROLIX přibližně 1 000 IU (200 IU/ml) lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

ALPROLIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2 000 IU lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

Po rekonstituci obsahuje přípravek ALPROLIX přibližně 2 000 IU (400 IU/ml) lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

ALPROLIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 3 000 IU lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

Po rekonstituci obsahuje přípravek ALPROLIX přibližně 3 000 IU (600 IU/ml) lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa.

Účinnost (IU) se stanovuje podle Evropského lékopisu jednofázovým koagulačním testem. Specifická aktivita přípravku ALPROLIX je 55-84 IU/mg proteinu.

Eftrenonakog alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor IX, Fc fúzní protein (rFIXFc)) obsahuje 867 aminokyselin. Je to přípravek faktoru o vysoké čistotě, který se vyrábí rekombinantní DNA technologií v buněčné linii na humánních embryonálních ledvinách (HEK) bez přidavku jakékoliv bílkoviny lidského či zvířecího původu během kultivace buněk, čištění či konečné úpravy přípravku.

Pomocná látka se známým účinkem

0,3 mmol (6,4 mg) sodíku v injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: lyofilizovaný, bílý až téměř bílý prášek nebo koláč lyofilizátu.

Rozpouštědlo: čirý až bezbarvý roztok.

pH: 6,5 až 7,5

Osmolalita: 255 až 345 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilii B (vrozený deficit faktoru IX).

Přípravek ALPROLIX lze používat ve všech věkových skupinách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se má provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie.

Monitorování léčby

V průběhu léčby je doporučeno provádět příslušné stanovení hladiny faktoru IX za účelem získání vodítka pro velikost podávané dávky i četnost opakovaných aplikací. U jednotlivých pacientů se může jejich odpověď na faktor IX lišit dosahováním různých poločasů a hodnot obnovy. Dávka podle tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s nízkou tělesnou hmotností nebo nadváhou. Zvláště u velkých chirurgických výkonů je přesné monitorování substituční léčby pomocí koagulačního vyšetření (aktivita faktoru IX v plazmě) nepostradatelné.

Při použití jednofázového vyšetření koagulace na základě *in vitro* tromboplastinového času (aPTT) pro stanovení aktivity faktoru IX u vzorků krve pacientů mohou být výsledky aktivity faktoru IX významně ovlivněny jak typem aPTT reagentie, tak referenčním standardem použitým v testu. To je zvláště důležité při změně laboratoře a/nebo reagentie používaného v testu.

Měření pomocí jednofázového koagulačního testu s použitím reagentie aPTT na bázi kaolinu pravděpodobně povede k podhodnocení úrovně aktivity.

Dávkování

Dávkování a trvání substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru IX, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru IX se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které jsou stanovené oproti současnému standardu WHO pro léčivé přípravky obsahující faktor IX. Aktivita FIX v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo v IU (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro FIX v plazmě).

1 mezinárodní jednotka (IU) aktivity rekombinantního faktoru IX Fc odpovídá množství faktoru IX v 1 ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand

Výpočet požadované dávky rekombinantního faktoru IX Fc vychází z empirického předpokladu, že podání 1 IU faktoru IX na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu FIX v plazmě o 1 % normální aktivity (IU/dl).

Požadovaná dávka se stanoví podle následujícího vzorce:

Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) × požadovaný vzestup FIX (%) (IU/dl) × {reciproční hodnota pozorovaného recovery (IU/kg na IU/dl)}

Množství, které se má podat, a frekvence podávání mají vždy směřovat ke klinické účinnosti v individuálním případě. Pokud je nutná opakovaná dávka pro kontrolu krvácení, má se přihlížet k prodlouženému poločasu přípravku ALPROLIX (viz bod 5.2). Neočekává se zpoždění doby do dosažení maximální aktivity.

V případě následujících hemoragických příhod nemá aktivita faktoru IX během daného období klesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Tabulka 1 může posloužit jako návod pro stanovení dávky v případech krvácení a při chirurgických výkonech:

Tabulka 1: Návod pro dávkování přípravku ALPROLIX pro léčbu krvácivých příhod a chirurgických výkonů

Stupeň krvácení/typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina FIX (%) (IU/dl)	Frekvence dávkování (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
<u>Krvácení</u>		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo do ústní dutiny	20-40	Injekci opakovat každých 48 hodin, dokud se krvácení nezastaví, což se projeví ústupem bolesti nebo zahojením.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom	30-60	Injekci opakovat každých 24 až 48 hodin, dokud bolest a akutní potíže neustoupí.
Život ohrožující krvácení	60-100	Injekci opakovat každých 8 až 24 hodin, dokud nepomine ohrožení.
<u>Chirurgický výkon</u>		
Menší chirurgický výkon včetně extrakce zubu	30-60	Injekci opakovat za 24 hodin, podle potřeby až do zahojení ¹ .
Velký chirurgický výkon	80-100 (před a po operaci)	Injekci opakovat každých 8 až 24 hodin podle potřeby, dokud nedojde k uspokojivému zahojení rány, potom pokračovat v léčbě nejméně dalších 7 dní a udržovat aktivitu FIX mezi 30-60 % (IU/dl).

¹ U některých pacientů a za některých okolností může být interval dávkování prodloužen až na 48 hodin (viz bod 5.2 pro farmakokinetické údaje).

Profylaxe

V případě dlouhodobé profylaxe krvácení se doporučuje úvodní režim buď:

- 50 IU/kg jednou týdně, s úpravou dávky podle odpovědi pacienta nebo
- 100 IU/kg jednou za každých 10 dnů, s úpravou intervalu mezi dávkami podle odpovědi pacienta. Někteří pacienti, kteří jsou dobře kontrolováni na režimu dávkování každých 10 dnů, mohou být léčeni v intervalu 14 dnů nebo delším.

Nejvyšší doporučená dávka pro profylaxi je 100 IU/kg.

Starší populace

Zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené.

Pediatrická populace

U dětí ve věku do 12 let mohou být nutné vyšší nebo častější dávky a doporučená úvodní dávka je 50-60 IU/kg každých 7 dnů. U dospívajících ve věku 12 let a starších platí stejná doporučení jako u dospělých. Viz body 5.1 a 5.2.

Nejvyšší doporučená dávka pro profylaxi je 100 IU/kg.

Způsob podání

Intravenózní podání.

V případě podání přípravku pacientem nebo pečovatelem je nutné příslušné proškolení.

Přípravek ALPROLIX má být podáván intravenózně injekcí během několika minut. Rychlost podávání má být stanovena podle úrovně pohodlí pacienta a nemá přesáhnout 10 ml/min.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ALPROLIX byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacienti mají být poučeni, aby okamžitě ukončili používání léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí, jako je kopřivka, generalizovaná kopřivka, tlak na hrudi, sípot, hypotenze a anafylaxe.

V případě anafylaktického šoku je nutné dodržovat všeobecné lékařské postupy pro léčbu šoku.

Inhibitory

Po opakované léčbě přípravky obsahujícími lidský koagulační faktor IX mají být pacienti monitorováni s ohledem na výskyt neutralizačních protilátek (inhibitorů), které mají být kvantifikovány v Bethesda jednotkách (BU) pomocí vhodného biologického testu.

V literatuře byly zaznamenány údaje prokazující korelaci mezi výskytem inhibitoru faktoru IX a alergickými reakcemi. Pacienti s alergickými reakcemi proto mají být vyšetřeni na přítomnost inhibitoru. Je třeba mít na paměti, že pacienti s inhibitory faktoru IX mohou mít zvýšené riziko anafylaxe při následné expozici faktoru IX.

Z důvodu rizika alergických reakcí na přípravky obsahující faktor IX má být úvodní podání faktoru IX prováděno podle úsudku lékaře a pod dohledem lékaře při zajištění možnosti náležité léčby alergických reakcí.

Tromboembolismus

Z důvodu možného rizika trombotických komplikací u přípravků obsahujících faktor IX má být zahájeno klinické sledování výskytu časných známek trombotické a konsumpční koagulopatie s vhodným biologickým testováním při podávání tohoto přípravku pacientům s onemocněním jater, po operaci, novorozencům nebo pacientům s rizikem trombotické příhody nebo diseminované intravaskulární koagulace (DIK). Přínos léčby přípravkem ALPROLIX v těchto situacích má být zvažován oproti riziku těchto komplikací.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů se stávajícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba pomocí přípravků obsahujících faktor IX zvýšit kardiovaskulární riziko.

Komplikace související s použitím katétru

Pokud je nutné použití centrálního žilního katétru (CŽK), je nutno zvážit riziko komplikací spojené s jeho použitím, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě zavedení katétru.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a preventivní opatření platí pro dospělé i děti.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Bude-li při léčbě použito více injekčních lahviček, je třeba vzít v úvahu celkový obsah sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku ALPROLIX s jinými léčivými přípravky. Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a kojení

S přípravkem ALPROLIX se neprováděly reprodukční studie na zvířatech. Byla provedena studie placentárního přenosu u myši (viz bod 5.3). Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie B u žen nejsou k dispozici zkušenosti týkající se použití faktoru IX během těhotenství a kojení. Proto má být faktor IX používán během těhotenství a kojení pouze tehdy, pokud je to jednoznačně indikováno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě. Na zvířatech nebyly provedeny žádné studie fertility s přípravkem ALPROLIX.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ALPROLIX nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně byly pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a píchání v místě podání infuze, zimnici, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tíseň na hrudi, brnění, zvracení, sípot), které mohou v některých případech vyústit v těžkou anafylaxi (včetně šoku). V některých případech se tyto reakce vyvinuly v závažnou anafylaxi a objevily se v úzké časové souvislosti s objevením inhibitorů faktoru IX (viz také bod 4.4). Byl hlášen nefrotický syndrom po pokusu o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a anamnézou alergické reakce.

U pacientů s hemofilií B se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti faktoru IX. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se jako nedostatečná klinická odpověď. V takových případech se doporučuje vyhledat specializované pracoviště k léčbě hemofilie.

Existuje možné riziko tromboembolických epizod po podání přípravků s obsahem faktoru IX, přičemž toto riziko je vyšší u přípravků s nižší čistotou. Používání přípravků s obsahem faktoru IX s nízkou čistotou bylo spojeno s případy infarktu myokardu, diseminované intravaskulární koagulace, žilní trombózy a plicní embolizace. Používání faktoru IX s vysokou čistotou vzácně souviselo s tromboembolickými komplikacemi.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Dříve léčení pacienti: V klinických studiích fáze III a v prodloužené studii bylo sledováno celkem 153 pacientů se závažnou hemofilií B. Nežádoucí příhody byly sledovány po celkovou dobu 561 pacientoroků. Celkový počet dnů expozice byl 26 106 s mediánem 165 (rozmezí 1 až 528) dnů expozice na pacienta.

Dosud neléčení pacienti: V jedné klinické studii bylo sledováno celkem 33 pacientů se závažnou hemofilií B. Nežádoucí příhody byly sledovány po celkovou dobu 57,51 pacientoroků. Celkový počet dnů expozice byl 2 233 s mediánem 76 (rozmezí 1 až 137) dnů expozice na pacienta.

Tabulka 2 uvedená níže vychází z klasifikace orgánových systémů MedDRA (SOC a preferovaná úroveň termínu).

Frekvence byly hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a zjištěné při používání po uvedení přípravku na trh.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku ALPROLIX

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Kategorie dle frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru IX	Časté ¹
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita Anafylaktická reakce Anafylaktický šok	Časté ¹ Není známo Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závrať Dysgeuzie	Časté Méně časté Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Orální parestezie Zápach z úst	Časté Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Obstrukční uropatie Hematurie Renální kolika	Časté Méně časté Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Erytém v místě podání injekce Únava Bolest v místě podání infuze	Časté Méně časté Méně časté

¹ Frekvence vychází z výskytu u dříve neléčených pacientů. Obě příhody – jak inhibice faktoru IX, tak hypersenzitivita – se vyskytly u jednoho dosud neléčeného pacienta ve studii IV. Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V průběhu programu klinických studií se u jednoho pacienta (dosud neléčeného) ve studii IV vyvinul nízký titr inhibitoru faktoru IX související s hypersenzitivitou (viz bod 5.1). Po uvedení přípravku na trh byl pozorován vývoj inhibitoru faktoru IX a hypersenzitivita (včetně anafylaxe).

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí bude podobná jako u dospělých. Rozsah a věková charakteristika bezpečnostní databáze u dětí je uvedena v bodě 5.1

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky vyšších než doporučených dávek přípravku ALPROLIX nebyly popsány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hemostatika, koagulační faktor IX, ATC kód: B02BD04

Mechanismus účinku

Faktor IX je glykoprotein s jedním řetězcem s molekulovou hmotností přibližně 55 000 daltonů. Je to koagulační faktor závislý na vitamínu K. Faktor IX je aktivován faktorem XIa ve vnitřním systému koagulační kaskády a komplexem faktoru VII/tkáňového faktoru ve vnějším systému. Aktivovaný faktor IX v kombinaci s aktivovaným faktorem VIII aktivuje faktor X. Aktivovaný faktor X transformuje protrombin na trombin. Trombin následně transformuje fibrinogen na fibrin a dochází k vytvoření sraženiny.

Hemofilie B je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru IX, v důsledku které dochází ke krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě či chirurgickém výkonu. Substituční léčbou se hladina faktoru IX v plazmě zvýší, díky čemuž je možná přechodná korekce deficitu faktoru a korekce sklonu ke krvácení.

Přípravek ALPROLIX (eftrenonakog alfa) je dlouhodobě působící, plně rekombinantní fúzní protein, který se skládá z lidského koagulačního faktoru IX kovalentně vázaného na Fc doménu lidského imunoglobulinu G1 a je vyráběn rekombinantní DNA technologií.

Fc region lidského imunoglobulinu G1 se váže na neonatální Fc receptor. Tento receptor je exprimován v průběhu života jako součást přirozeně se vyskytujícího mechanismu, který chrání imunoglobuliny před lysozomální degradací navrácením těchto proteinů zpět do oběhu, což vede k jejich dlouhému plazmatickému biologickému poločasu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku ALPROLIX byly hodnoceny ve 2 mezinárodních, otevřených, pivotních studiích u dříve léčených pacientů - studii fáze 3 u dospělých a dospívajících označené jako studie I a pediatrické studii fáze 3 označené jako studie II (viz Pediatrická populace). Bezpečnost a účinnost přípravku ALPROLIX byly také hodnoceny u dosud neléčených pacientů se závažnou hemofilií B (studie IV), viz Pediatrická populace.

Studie I srovnávala účinnost každého ze 2 profylaktických režimů léčby (fixní týdenní interval s podáváním dávky 50 IU/kg a individualizovaný interval se 100 IU/kg začínající každých 10 dní) pro léčbu on demand. Do studie bylo zařazeno celkem 123 dříve léčených mužských pacientů (12 až 71 let) se závažnou hemofilií B (≤ 2 % aktivity endogenního FIX). Všichni pacienti byli léčeni přípravkem ALPROLIX a byli sledováni po dobu až 77 týdnů.

Ze 123 pacientů, kteří dokončili studii I, bylo 93 zařazeno do studie III (prodloužená studie) s mediánem doby následného sledování 6,5 roku.

Je třeba poznamenat, že četnosti krvácení přepočtené na jeden rok (annualised bleeding rate - ABR) nejsou srovnatelné mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými studiemi.

Profylaxe ve fixních týdenních a individualizovaných intervalech

Medián týdenní dávky ve studii I u pacientů v rameni s fixním týdenním intervalem byl 45,17 IU/kg (interkvartilní rozmezí (IQR) 38,1-53,7). Odpovídající medián ABR u pacientů hodnotitelných z hlediska účinnosti dosáhl 2,95 (IQR: 1,01-4,35) a v průběhu studie III zůstal na podobné hodnotě (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). Ve studii III byl u pacientů zaznamenán medián spontánního krvácení do kloubů v hodnotě 0,38 (IQR: 0,00-1,43).

U pacientů ve studii I v profylaktickém rameni s individualizovaným intervalem byl medián intervalu podávání dávek 12,53 dnů (IQR: 10,4-13,4). Odpovídající medián ABR byl 1,38 (IQR: 0,00-3,43) a v průběhu studie III zůstal na podobné hodnotě (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Intervaly podávání dávek a spotřeba faktoru zůstaly v průběhu studie III (prodloužená studie) ve srovnání se studií I u obou profylaktických režimů podobné.

Žádné epizody krvácení se nevyskytly u 42 % pacientů léčených v režimu individualizované profylaxe a u 23,0 % pacientů léčených v režimu týdenní profylaxe. Podíl pacientů s ≥ 1 cílovým kloubem při výchozím stavu ve skupině s individualizovaným intervalem profylaxe byl nižší než ve skupině s týdenní profylaxí (27,6 % a 57,1 %, v uvedeném pořadí).

Léčba krvácení

Ze 636 krvácivých příhod pozorovaných během studie I bylo 90,4 % zvládnuto pomocí 1 injekce a celkem 97,3 % pomocí 2 nebo méně injekcí. Medián průměrné dávky na injekci pro léčbu epizody krvácení byl 46,07 (IQR: 32,86-57,03) IU/kg. Medián celkové dávky pro léčbu epizody krvácení byl 51,47 IU/kg (IQR: 35,21-61,73) v rameni týdenní profylaxe, 49,62 IU/kg (IQR: 35,71-94,82) v rameni profylaktického individualizovaného intervalu a 46,58 IU/kg (IQR: 33,33-59,41) v rameni léčby podle potřeby.

Perioperační léčba (chirurgická profylaxe)

Ve studii I a studii III bylo provedeno a vyhodnoceno celkem 35 velkých chirurgických výkonů u 22 pacientů (21 dospělých a dospívajících a 1 pediatrický pacient ve věku <12 let). Z 35 velkých chirurgických výkonů vyžadovalo 28 chirurgických výkonů (80,0 %) jednu předoperační dávku pro udržení hemostázy během operace. Medián průměrné dávky na injekci pro udržení hemostázy během

operace byl 94,7 IU/kg (rozmezí 49 až 152 IU/kg). Celková dávka v den operace se pohybovala od 49 do 341 IU/kg a celková dávka ve 14denní pooperační fázi se pohybovala od 60 do 1 947 IU/kg.

Hemostatická odpověď byla hodnocena jako vynikající nebo dobrá u 100 % velkých chirurgických výkonů.

Pediatrická populace

Do studie II bylo zařazeno celkem 30 dříve léčených pediatrických pacientů mužského pohlaví se závažnou hemofilií B (≤ 2 % aktivity endogenního FIX). Pacienti byli ve věku do 12 let (15 bylo ve věku <6 let a 15 bylo ve věku 6 až <12 let). Všichni pacienti byli léčeni přípravkem ALPROLIX a byli sledováni po dobu až 52 týdnů.

Všech 30 pacientů bylo léčeno přípravkem ALPROLIX v režimu profylaktického podávání dávky počínaje 50-60 IU/kg každých 7 dnů s úpravou dávky na maximální dávku 100 IU/kg a intervalem podávání minimálně jednou týdně a maximálně dvakrát týdně. Ze 30 pacientů, kteří dokončili studii II, jich bylo do studie III (prodloužená studie) zařazeno 27. Medián doby ve studii II+III byl 2,88 roku a medián počtu dní expozice dosáhl hodnoty 166.

Do studie IV bylo zařazeno 33 dosud neléčených pediatrických pacientů se závažnou hemofilií B (≤ 2 % aktivity endogenního FIX). Medián věku při zařazení byl 0,6 roku (rozmezí 0,08 až 2 roky), 78,8 % subjektů bylo mladších než 1 rok. Celkový medián počtu týdnů léčby přípravkem ALPROLIX byl 83,01 (rozmezí 6,7 až 226,7 týdnů) a celkový medián počtu dnů expozice byl 76 dnů (rozmezí 1 až 137 dnů).

Režim individualizované profylaxe

Ve studii II byl medián průměrné týdenní dávky přípravku ALPROLIX 59,40 IU/kg (interkvartilní rozmezí 52,95 až 64,78 IU/kg) u pacientů ve věku <6 let a 57,78 IU/kg (interkvartilní rozmezí 51,67 až 65,01 IU/kg) u pacientů ve věku 6 až <12 let. Medián intervalu podávání byl celkově 6,99 dne (interkvartilní rozmezí 6,94 až 7,03) bez rozdílu ve středním intervalu dávkování mezi věkovými kohortami. S výjimkou jednoho pacienta, jehož poslední předepsaná dávka byla 100 IU/kg každých 5 dnů, byly u dalších 29 pacientů poslední předepsané dávky až 70 IU/kg každých 7 dnů. U 33 % pediatrických pacientů nebyly zaznamenány žádné epizody krvácení. Interval podávání dávek a spotřeba faktoru zůstaly v průběhu studie III ve srovnání se studií II podobné.

Medián četnosti krvácení přepočtené na jeden rok u pacientů ve věku <12 let hodnotitelných z hlediska účinnosti byl ve studii II 1,97 (interkvartilní rozmezí 0,00 až 3,13) a v průběhu studie III (prodloužená studie) zůstal podobný.

U dosud neléčených pacientů (studie IV) byl medián průměrné týdenní dávky přípravku ALPROLIX 57,96 IU/kg (interkvartilní rozmezí 52,45 až 65,06 IU/kg) a medián průměrného intervalu dávkování byl 7 dní (interkvartilní rozmezí 6,95 až 7,12 dnů). Interval dávkování a spotřeba faktoru zůstaly ve studii IV podobné, jako byly hodnoty těchto faktorů ve studiích II a III. Ve skupině dosud neléčených pacientů, kteří podstupovali profylaktickou léčbu, nedošlo u 8 (28,6 %) subjektů k žádné krvácivé epizodě. Celkový medián ABR u subjektů v profylaktickém léčebném režimu byl 1,24 (interkvartilní rozmezí 0,0 až 2,49).

Léčba epizod krvácení

Ze 60 krvácivých příhod pozorovaných během studie II bylo 75 % zvládnuto pomocí 1 injekce a celkem 91,7 % pomocí 2 nebo méně injekcí. Medián průměrné dávky na injekci pro léčbu epizody krvácení byl 63,51 (interkvartilní rozmezí 48,92 až 99,44) IU/kg. Medián celkové dávky pro léčbu epizody krvácení byl 68,22 IU/kg (interkvartilní rozmezí 50,89 až 126,19).

Z 58 příhod krvácení pozorovaných u dosud neléčených pacientů, kteří podstupovali profylaktickou léčbu ve studii IV, bylo 87,9 % příhod kontrolováno pomocí 1 injekce; celkově bylo 96,6 % epizod krvácení kontrolováno pomocí 2 nebo méně injekcí. Medián průměrné dávky na injekci k léčbě krvácivé epizody byl 71,92 IU/kg (interkvartilní rozmezí 52,45 až 100,81 IU/kg). Medián celkové dávky k léčbě krvácivé epizody byl 78,74 IU/kg (interkvartilní rozmezí 53,57 až 104,90 IU/kg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s přípravkem ALPROLIX byly provedeny u dříve léčených pacientů se závažnou hemofilií B. Údaje prezentované v tomto bodě byly získány v jednofázových testech srážlivosti s použitím reagencie aPTT na bázi křemíku kalibrovaného proti plazmatickým standardům faktoru IX.

Farmakokinetické vlastnosti byly hodnoceny u 22 pacientů (≥ 19 let) léčených přípravkem ALPROLIX (rFIXFc). Po období bez léčby v trvání minimálně 120 hodin (5 dnů) dostali pacienti jednotlivou dávku 50 IU/kg. Farmakokinetické vzorky byly shromážděny před dávkou a pak následně v 11 časových bodech až do 240 hodin (10 dnů) po podání dávky. Farmakokinetické parametry non-kompartimentové analýzy po podání dávky 50 IU/kg přípravku ALPROLIX jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry přípravku ALPROLIX (dávka 50 IU/kg)

Farmakokinetické parametry ¹	ALPROLIX (95% IS)
	N=22
Přírůstková recovery (IU/dl na IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Dávka (IU*h/dl na IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (h)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (h) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (h) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Čas do 1 % (dny) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ Farmakokinetické parametry jsou uvedeny jako geometrický průměr (95% IS)

² Tyto farmakokinetické parametry byly získány kompartimentovou analýzou

Zkratky: IS = interval spolehlivosti; C_{max} = maximální aktivita; AUC = plocha pod křivkou aktivita FIX - čas; t_{1/2α} = distribuční poločas; t_{1/2β} = eliminační poločas; t_{1/2} = terminální biologický poločas; CL = clearance; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; MRT = průměrný rezidenční čas.

Eliminační poločas (82 hodin) je ovlivněn Fc oblastí, u které bylo na zvířecích modelech prokázáno, že je řízena cyklickými mechanizmy neonatálního FC receptoru.

Na základě údajů o aktivitě FIX od 161 pacientů všech věkových skupin (2-76 let) s tělesnou hmotností od 12,5 kg do 186,7 kg ve třech klinických studiích (12 pacientů ve studii fáze 1/2a, 123 pacientů ve studii fáze I a 26 pacientů ve studii fáze II) byl vytvořen populační farmakokinetický model. Odhad CL pro typického dospělého pacienta s tělesnou hmotností 70 kg je 2,30 dl/h a distribuční objem v ustáleném stavu je 194,8 dl. Pozorovaný profil průměrné (SD) doby aktivity po jedné dávce přípravku ALPROLIX u pacientů s těžkou hemofilií B je uveden níže (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Pozorovaná průměrná (SD) aktivita FIX [IU/dl] po jedné dávce přípravku ALPROLIX¹ (rFIXFc) u pacientů ve věku ≥ 12 let

Dávka (IU/kg)	10 minut	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	96 h	144 h	168 h	192 h	240 h	288 h
50	52,9 (30,6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4 (1,1)	3,2 (1,9)	2,6 (1,0)	2,1 (0,9)	NA
100	112 (24)	NA	77,1 (12,8)	NA	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	NA	4,81 (1,67)	NA	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

¹ Viz bod 4.2; NA: není k dispozici

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry přípravku ALPROLIX byly stanoveny pro dospívající ve studii I (odběr vzorků na farmakokinetické vyšetření byl proveden před podáním dávky s následným hodnocením při více časových bodech až do 336 hodin (14 dnů) po podání dávky) a u dětí ve studii II (odběr vzorků na farmakokinetické vyšetření byl proveden před podáním dávky s následným hodnocením při 7 časových bodech až do 168 hodin (7 dnů) po podání dávky). Tabulka 5 uvádí farmakokinetické parametry vypočtené z pediatrických údajů u 35 pacientů ve věku do 18 let.

Tabulka 5: Srovnání FK parametrů přípravku ALPROLIX (rFIXFc) podle věkové kategorie

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

¹ Farmakokinetické parametry odvozené z non-kompartmentové analýzy jsou uvedeny jako geometrický průměr (95% IS)
Zkratky: IS = interval spolehlivosti; IR = přírůstková recovery; AUC = plocha pod křivkou aktivity FIX - čas; t_{1/2} = terminální biologický poločas;
MRT = střední rezidenční čas; CL = clearance; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě testu trombogenicity u králíků (Wesslerův model stázy) a studií toxicity po opakovaném podávání (které zahrnovaly hodnocení lokální toxicity, samčích reprodukčních orgánů a elektrokardiografické parametry) u potkanů a opic neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící genotoxicitu, kancerogenní potenciál, reprodukční toxicitu nebo embryofetální vývoj nebyly provedeny. Ve studii placentárního přenosu bylo prokázáno, že eftrenonakog alfa (rFIXFc) prochází u myši placentou v malých množstvích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa

Histidin

Mannitol

Polysorbát 20

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Je třeba používat pouze dodávanou infuzní soupravu, protože v důsledku adsorpce lidského koagulačního faktoru IX na vnitřní povrch některých injekčních zařízení může dojít k selhání léčby.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Jakmile byl přípravek jednou vyjmut z chladničky, je nutné na obalu vyznačit datum, kdy k tomu došlo. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky. Přípravek se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce nebo šest měsíců po vyjmutí vnějšího obalu z chladničky, cokoli nastane jako první.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 6 hodin, když je přípravek uchováván při pokojové teplotě (až do 30 °C). Přípravek musí být zlikvidován, pokud není použit během 6 hodin.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, přechází zodpovědnost za dobu a podmínky uchovávání přípravku po otevření a před použitím na uživatele. Chraňte před přímým slunečním světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití a podání

Jedno balení obsahuje:

- prášek v injekční lahvičce (sklo třídy 1) s chlorbutylovou pryžovou zátkou,
- 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy 1) s brombutylovou pryžovou pístovou zátkou,
- nástavec pístu,
- sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci,
- sterilní infuzní souprava,
- tampón(y) napuštěné alkoholem,
- náplast(i),
- gázový(é) polštářek(ky).

Balení po 1.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek na injekci v každé injekční lahvičce musí být rekonstituován dodávaným rozpouštědlem (roztok chloridu sodného) z předplněné injekční stříkačky pomocí sterilního adaptéru injekční lahvičky na rekonstituci.

S injekční lahvičkou se má jemně kroužit, dokud se všechn prášek nerozpustí.

Rekonstituovaný roztok má být čirý až mírně opalescentní a bezbarvý. Rekonstituovaný léčivý přípravek je třeba před podáním zkontrolovat zrakem, zda neobsahuje částičky hmoty a nedošlo ke změně barvy. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo které obsahují usazeninu.

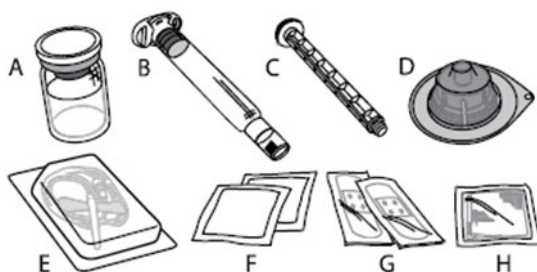
Přípravek je určený pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce pro přípravu a podávání

Postupy uvedené níže popisují návod k přípravě a podávání přípravku ALPROLIX.

Přípravek ALPROLIX se podává v intravenózní (i.v.) (nitrožilní) injekci po rozpuštění prášku na injekci v rozpouštědle dodávaném v předplněné injekční stříkačce. Balení přípravku ALPROLIX obsahuje:



- A) 1 injekční lahvička s práškem
- B) 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce
- C) 1 nástavec pístu
- D) 1 adaptér injekční lahvičky
- E) 1 infuzní souprava
- F) 2 alkoholové tampóny
- G) 2 náplasti
- H) 1 gázový polštářek

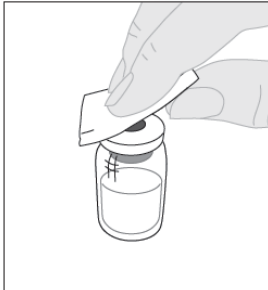
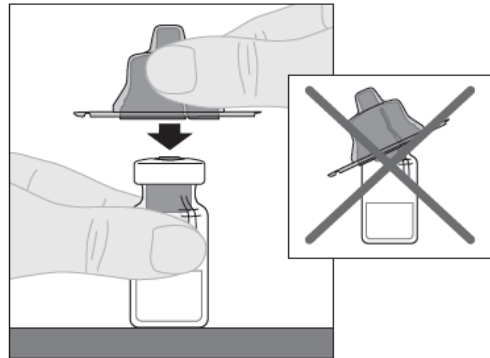
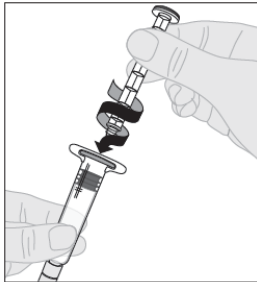
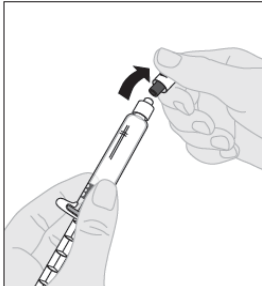
Přípravek ALPROLIX se nemá míchat s jinými injekčními nebo infuzními roztoky.

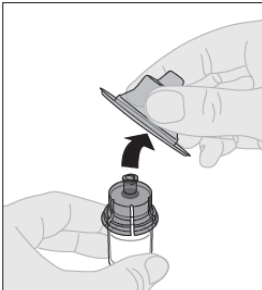
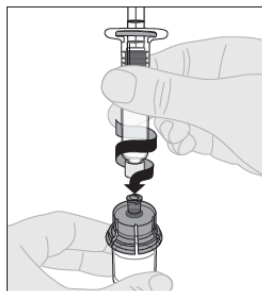
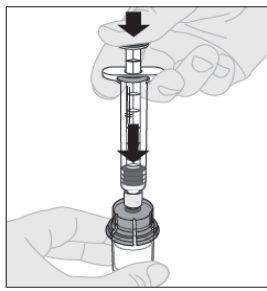
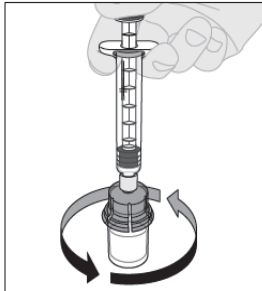
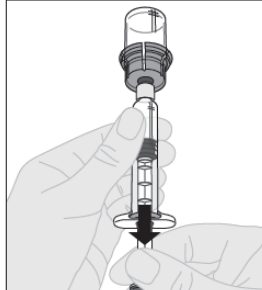
Před otevřením balení si umyjte ruce.

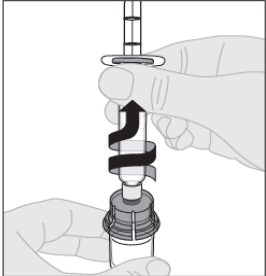
Příprava:

1. Zkontrolujte název a sílu balení, abyste se ujistil(a), že obsahuje správný lék. Zkontrolujte dobu použitelnosti na vnějším obalu přípravku ALPROLIX. Nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti.
2. Pokud byl přípravek ALPROLIX uchováván v chladničce, ponechte přípravek ALPROLIX (A) a injekční stříkačku s rozpouštědlem (B) zahřát na pokojovou teplotu. Nepoužívejte vnější zdroj tepla.
3. Postavte injekční lahvičku na čistý a rovný povrch. Sejměte pojistné plastové víčko z injekční lahvičky.



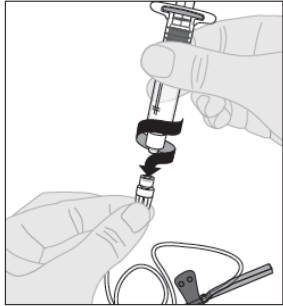
4. Otřete horní část injekční lahvičky jedním z tampónů napuštěných alkoholem (F), které jsou součástí balení, a nechte ji oschnout. Nedotýkejte se horní části injekční lahvičky a po očištění zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli předmětem.	
5. Sloupněte ochranný papírový kryt z průhledného plastového adaptéru injekční lahvičky (D). Nevynadávejte adaptér z jeho ochranného víčka. Nedotýkejte se vnitřní části balení adaptéru injekční lahvičky.	
6. Postavte injekční lahvičku na rovný povrch. Držte adaptér injekční lahvičky v ochranném víčku a nasadte jej přímo přes horní část injekční lahvičky. Stlačte pevně adaptér, dokud se nezacvakne na horní část injekční lahvičky a jeho hrot nepronikne přes zátku injekční lahvičky.	
7. Připojte nástavec pístu (C) na injekční stříkačku s rozpouštědlem zasunutím hrotu pístu do otvoru v pístu injekční stříkačky. Otočte nástavcem pístu pevně ve směru hodinových ručiček, dokud není bezpečně usazen v pístu injekční stříkačky.	
8. Odlomte bílé bezpečnostní plastové víčko z injekční stříkačky s rozpouštědlem ohnutím v místě perforace víčka, dokud se neulomí. Položte víčko stranou horní částí směřující dolů na rovný povrch. Nedotýkejte se vnitřní části víčka ani hrotu injekční stříkačky.	

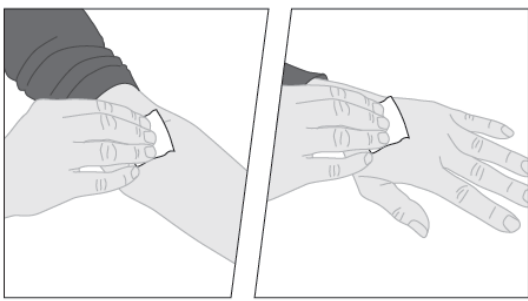
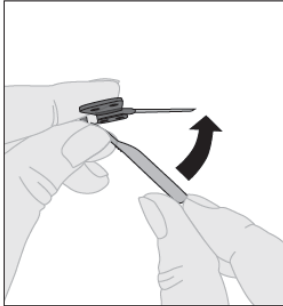
9. Sejměte ochranné víčko z adaptéru a zlikvidujte jej.	
10. Připojte injekční stříkačku s rozpouštědlem na adaptér injekční lahvičky zasunutím hrotu injekční stříkačky do otvoru adaptéru. Pevně zatlačte a otočte injekční stříkačkou ve směru hodinových ručiček, dokud není bezpečně připojena.	
11. Pomalu stlačte nástavec pístu a vstříkněte veškeré rozpouštědlo do injekční lahvičky s přípravkem ALPROLIX.	
12. S injekční stříkačkou stále připojenou k adaptéru a stlačeným nástavcem pístu rozpustíte prášek jemnými krouživými pohyby injekční lahvičky. Netřepejte.	
13. Před podáním musíte výsledný roztok zkontrolovat zrakem. Roztok by měl být čirý až mírně opalescentní (perleťově se lesknoucí) a bezbarvý. Nepoužívejte roztok, pokud je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.	
14. S nástavcem pístu injekční lahvičky stále plně stlačeným otočte injekční lahvičku. Pomalu zatahňte za nástavec pístu, abyste natáhli roztok přes adaptér injekční lahvičky do injekční stříkačky. Poznámka: Použijete-li na injekci více než jednu injekční lahvičku s přípravkem ALPROLIX, má být každá injekční lahvička připravena	

samostatně podle předchozích instrukcí (kroky 1 až 13) a injekční stříkačka s rozpouštědlem má být odstraněna a adaptér injekční lahvičky ponechán na místě. Pro natažení připraveného obsahu každé jednotlivé injekční lahvičky lze použít jednu velkou injekční stříkačku s luerovou koncovkou.	
15. Odpojte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky jemným tahem a otáčením injekční lahvičky proti směru pohybu hodinových ručiček.	
16. Injekční lahvičku a adaptér zlikvidujte. Poznámka: Pokud nebude roztok použit okamžitě, je třeba pečlivě nasadit zpět víčko injekční stříkačky na hrot injekční stříkačky. Nedotýkejte se hrotu injekční stříkačky ani vnitřní části víčka. Po přípravě může být přípravek ALPROLIX před podáním uchováván při pokojové teplotě po dobu až 6 hodin. Po uplynutí této doby má být přípravek ALPROLIX zlikvidován. Chraňte před přímým slunečním světlem.	

Podávání (intravenózní injekce):

Přípravek ALPROLIX má být podáván pomocí infuzní soupravy (E), která je součástí balení.

1. Otevřete balení infuzní soupravy a sejměte víčko na konci hadičky. Připevněte injekční stříkačku s připraveným roztokem přípravku ALPROLIX na konec hadičky infuzní soupravy otočením ve směru hodinových ručiček.	
--	---

2.	Je-li třeba, použijte škrtidlo a připravte místo podání injekce tak, že kůži důkladně otřete pomocí dalšího tampónu napuštěného alkoholem, který je součástí balení.
	
3.	Odstraňte veškerý vzduch z hadiček infuzní soupravy pomalým stlačením nástavce pístu, dokud se tekutina nedostane do jehly infuzní soupravy. Neprotlačujte roztok jehlou. Sejměte průhledný plastový ochranný kryt z jehly.
4.	Zaveďte jehlu infuzní soupravy do žíly podle instrukcí svého lékaře nebo zdravotní sestry a odstraňte škrtidlo. Pokud dáváte přednost následující možnosti, můžete použít jednu z náplastí (G), které jsou součástí balení, pro přidržení plastových křidélek jehly v místě podání injekce. Připravený přípravek má být podáván intravenózně injekcí během několika minut. Lékař může změnit doporučenou rychlost injekce, aby to pro Vás bylo pohodlnější.
5.	Po dokončení podávání injekce a vyjmutí jehly překlopte chránič jehly a nasuňte jej na jehlu.
	
6.	Použitou jehlu, veškerý nepoužitý roztok, injekční stříkačku a prázdnou injekční lahvičku bezpečně zlikvidujte do vhodné odpadní nádoby na zdravotnický materiál, protože tyto předměty mohou zranit ostatní, pokud nejsou správně zlikvidovány. Zařízení nepoužívejte opakovaně.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. května 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 11. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/01/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALPROLIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Prášek: eftrenonacogum alfa 250 IU (přibližně 50 IU/ml po rekonstituci),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek:

sacharosa, histidin, mannitol, polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo:

chlorid sodný, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s práškem, 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 infuzní souprava, 2 alkoholové tampóny, 2 náplasti, 1 gáza

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Instrukční video, jak připravit a podat přípravek ALPROLIX, je k dispozici po oskenování QR kódu chytrým telefonem nebo na webových stránkách

QR kód + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 6 hodin po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Může být uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců.

Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky.

Datum vyjmutí z chladničky:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1098/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ALPROLIX 250

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ALPROLIX 250 IU prášek na injekci

eftrenonacogum alfa
rekombinantní koagulační faktor IX
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALPROLIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Prášek: eftrenonacogum alfa 500 IU (přibližně 100 IU/ml po rekonstituci),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek:

sacharosa, histidin, mannitol, polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo:

chlorid sodný, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s práškem, 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 infuzní souprava, 2 alkoholové tampóny, 2 náplasti, 1 gáza

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Instrukční video, jak připravit a podat přípravek ALPROLIX, je k dispozici po oskenování QR kódu chytrým telefonem nebo na webových stránkách

QR kód + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 6 hodin po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Může být uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců.

Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky.

Datum vyjmutí z chladničky:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1098/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ALPROLIX 500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ALPROLIX 500 IU prášek na injekci

eftrenonacogum alfa
rekombinantní koagulační faktor IX
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 IU

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALPROLIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Prášek: eftrenonacogum alfa 1000 IU (přibližně 200 IU/ml po rekonstituci),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek:

sacharosa, histidin, mannitol, polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo:

chlorid sodný, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s práškem, 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 infuzní souprava, 2 alkoholové tampóny, 2 náplasti, 1 gáza

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Instrukční video, jak připravit a podat přípravek ALPROLIX, je k dispozici po oskenování QR kódu chytrým telefonem nebo na webových stránkách

QR kód + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 6 hodin po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Může být uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců.

Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky.

Datum vyjmutí z chladničky:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1098/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ALPROLIX 1000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ALPROLIX 1000 IU prášek na injekci

eftrenonacogum alfa
rekombinantní koagulační faktor IX
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1000 IU

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALPROLIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Prášek: eftrenonacogum alfa 2000 IU (přibližně 400 IU/ml po rekonstituci),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek:

sacharosa, histidin, mannitol, polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo:

chlorid sodný, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s práškem, 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 infuzní souprava, 2 alkoholové tampóny, 2 náplasti, 1 gáza

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Instrukční video, jak připravit a podat přípravek ALPROLIX, je k dispozici po oskenování QR kódu chytrým telefonem nebo na webových stránkách

QR kód + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 6 hodin po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Může být uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců.

Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky.

Datum vyjmutí z chladničky:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1098/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ALPROLIX 2000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ALPROLIX 2000 IU prášek na injekci

eftrenonacogum alfa
rekombinantní koagulační faktor IX
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2000 IU

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALPROLIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Prášek: eftrenonacogum alfa 3000 IU (přibližně 600 IU/ml po rekonstituci),

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek:

sacharosa, histidin, mannitol, polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo:

chlorid sodný, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s práškem, 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 infuzní souprava, 2 alkoholové tampóny, 2 náplasti, 1 gáza

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Instrukční video, jak připravit a podat přípravek ALPROLIX, je k dispozici po oskenování QR kódu chytrým telefonem nebo na webových stránkách

QR kód + <http://www.alprolix-instructions.com>

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 6 hodin po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Může být uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců.

Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky.

Datum vyjmutí z chladničky:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1098/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ALPROLIX 3000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ALPROLIX 3000 IU prášek na injekci

eftrenonacogum alfa
rekombinantní koagulační faktor IX
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3000 IU

6. JINÉ

--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
--

ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro přípravek ALPROLIX
chlorid sodný
voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ALPROLIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ALPROLIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ALPROLIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ALPROLIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ALPROLIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ALPROLIX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ALPROLIX používat
3. Jak se přípravek ALPROLIX používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ALPROLIX uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Instrukce pro přípravu a podávání

1. Co je přípravek ALPROLIX a k čemu se používá

Přípravek ALPROLIX obsahuje léčivou látku eftrenonacogum alfa, rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein. Faktor IX je bílkovina, která se přirozeně vytváří v těle a je nutná pro srážení krve a zastavení krvácení.

Přípravek ALPROLIX je lék používaný pro léčbu a prevenci krvácení u všech věkových skupin pacientů s hemofilií B (dědičná porucha krvácení způsobená nedostatkem faktoru IX).

Přípravek ALPROLIX se připravuje rekombinantní technologií bez přidání jakýchkoli lidských nebo zvířecích složek ve výrobním procesu.

Jak přípravek ALPROLIX účinkuje

Pacientům s hemofilií B chybí faktor IX nebo neúčinkuje správně. Tento přípravek se používá pro náhradu chybějícího nebo defektního faktoru IX. Přípravek ALPROLIX zvyšuje hladinu faktoru IX v krvi a dočasně upravuje sklon ke krvácení. Fc fúzní protein v tomto přípravku prodlužuje dobu jeho účinnosti.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ALPROLIX používat

Nepoužívejte přípravek ALPROLIX

- jestliže jste alergický(á) na eftronakog alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ALPROLIX se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Existuje malá možnost, že se u Vás může objevit anafylaktická reakce (závažná, náhlá alergická reakce) na přípravek ALPROLIX. Znamky alergických reakcí mohou zahrnovat svědění kůže celého těla, kopřivku, tlak na hrudi, problémy s dýcháním a nízký krevní tlak. Pokud se některé z těchto příznaků objeví, ukončete ihned podávání injekce a kontaktujte svého lékaře. Z důvodu rizika alergických reakcí na faktor IX Vám má být přípravek ALPROLIX zpočátku podáván pod dohledem lékaře, neboť tak je možné zajistit náležitou léčbu alergických reakcí.
- Informujte svého lékaře, pokud si myslíte, že Vaše krvácení není pod kontrolou pomocí dávky, kterou dostáváte, protože pro to může být několik důvodů. Například tvorba protilátek (také známých jako inhibitory) proti faktoru IX je známá komplikace, která může během léčby hemofilie B nastat. Protilátky zabraňují správnému účinku léčby. To by měl zkontrolovat lékař. Nezvyšujte celkovou dávku přípravku ALPROLIX určenou pro kontrolu Vašeho krvácení bez konzultace se svým lékařem.

Pacienti s inhibitorem faktoru IX mohou mít zvýšené riziko anafylaxe při léčbě faktorem IX v budoucnu. Proto pokud se u Vás objeví alergické reakce, které jsou popsány výše, máte být vyšetřen(a) na přítomnost inhibitoru.

Přípravky obsahující faktor IX mohou zvyšovat riziko nežádoucích krevních sraženin v krvi, zvláště pokud jsou u Vás přítomny rizikové faktory rozvoje krevních sraženin. Příznaky možné nežádoucí krevní sraženiny mohou zahrnovat: bolest a/nebo citlivost podél průběhu žíly, neočekávaný otok horní nebo dolní končetiny nebo náhlou dušnost či problémy s dýcháním.

Kardiovaskulární příhody

Jestliže Vám bylo sděleno, že máte onemocnění srdce nebo Vám hrozí riziko onemocnění srdce, je třeba, abyste při používání faktoru IX byl(a) zvláště opatrný(á) a promluvil(a) si se svým lékařem.

Komplikace související s použitím katétru

Pokud je nutné, abyste používal(a) centrální žilní katétr (CŽK), mělo by se zvážit riziko komplikací spojené s jeho použitím včetně místních infekcí, bakteriémie a krevních sraženin v místě zavedení katétru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, abyste při každém podání přípravku ALPROLIX zaznamenal(a) název a číslo šarže přípravku.

Další léčivé přípravky a přípravek ALPROLIX

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek ALPROLIX nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek ALPROLIX obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Bude-li při léčbě použito více injekčních lahviček, je třeba vzít v úvahu celkový obsah sodíku.

3. Jak se přípravek ALPROLIX používá

Léčba přípravkem ALPROLIX má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií. Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře (viz bod 7). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek ALPROLIX se podává injekcí do žíly. Vy nebo někdo jiný jej můžete aplikovat po příslušném proškolení. Lékař se rozhodne, jakou dávku (v mezinárodních jednotkách neboli IU) budete dostávat. Tato dávka bude záviset na Vašich individuálních potřebách substituční léčby faktorem IX a na tom, zda se používá pro prevenci nebo léčbu krvácení. Informujte svého lékaře, pokud se domníváte, že Vaše krvácení není pod kontrolou pomocí dávky, kterou dostáváte.

To, jak často budete potřebovat injekci, bude záviset na tom, jak dobře u Vás tento přípravek účinkuje. Lékař provede příslušné laboratorní testy, aby se ujistil, že máte odpovídající hladinu faktoru IX v krvi.

Léčba krvácení

Dávka přípravku ALPROLIX se vypočte podle Vaší tělesné hmotnosti a hladiny faktoru IX, které má být dosaženo. Cílová hladina faktoru IX bude záviset na závažnosti a lokalizaci krvácení.

Prevence krvácení

Pokud používáte přípravek ALPROLIX pro prevenci krvácení, vypočte Vám dávku lékař.

Obvyklá dávka přípravku ALPROLIX je 50 IU na kg tělesné hmotnosti podávaných jednou týdně nebo 100 IU na kg tělesné hmotnosti podávaných každých 10 dnů. Dávka nebo interval mohou být upraveny lékařem. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek ALPROLIX se může používat u dětí a dospívajících každého věku. U dětí ve věku do 12 let mohou být nutné vyšší dávky nebo častější injekce a obvyklá dávka je 50 až 60 IU na kg tělesné hmotnosti podávaných jednou za 7 dnů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku ALPROLIX, než jste měl(a)

Informujte co možná nejdříve svého lékaře. Vždy používejte přípravek ALPROLIX přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ALPROLIX

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Podejte si svou dávku co nejdříve si vzpomenete a pak pokračujte v normálním plánu dávkování. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ALPROLIX

Neukončujte používání přípravku ALPROLIX bez porady se svým lékařem. Pokud ukončíte používání přípravku ALPROLIX, nemusíte být dále chráněn(a) proti krvácení nebo může dojít k tomu, že se stávající krvácení nezastaví.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví závažné, náhlé alergické reakce (anafylaktická reakce), musí být podávání injekce okamžitě ukončeno. Musíte okamžitě kontaktovat svého lékaře, pokud se u Vás objeví některé z následujících příznaků alergických reakcí: otok obličeje, vyrážka, svědění kůže celého těla, kopřivka, tlak na hrudi, problémy s dýcháním, pálení a píchání v místě injekce, třesavka, zrudnutí, bolest hlavy, celkový pocit nevolnosti, pocit na zvracení, neklid, zrychlený srdeční tep a nízký krevní tlak.

U dětí, které dosud nebyly léčeny léky s faktorem IX, se mohou inhibitory (viz bod 2) vytvářet často (až u 1 z 10 pacientů). Pokud k tomu dojde, může tento léčivý přípravek přestat správně účinkovat a Vaše dítě může mít přetrvávající krvácení. Jestliže tato situace nastane, je třeba okamžitě kontaktovat lékaře.

U tohoto léčivého přípravku se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): bolest hlavy, necitlivost nebo brnění úst, bolest v boku s krví v moči (obstrukční uropatie) a zarudnutí místa podání injekce. Děti, které dosud nebyly léčeny léky s faktorem IX: inhibitory faktoru IX, přecitlivělost.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): závrať, změna chuti, zápach z úst, pocit únavy, bolest v místě podání injekce, rychlý srdeční tep, krev v moči (hematurie), bolest v boku (ledvinová kolika), nízký krevní tlak a snížená chuť k jídlu.

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit): náhlá, závažná alergická reakce a život ohrožující alergická reakce (anafylaktický šok).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ALPROLIX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu a štítku injekční lahvičky za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud byl uchováván při pokojové teplotě déle než 6 měsíců.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ALPROLIX může být také uchováván při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Zaznamenejte si prosím na vnější obal datum vyjmutí přípravku ALPROLIX z chladničky a uložení při pokojové teplotě. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen do chladničky.

Po přípravě má být přípravek ALPROLIX použit okamžitě. Pokud nemůžete použít připravený roztok okamžitě, máte jej použít během 6 hodin, je-li uchováván při pokojové teplotě. Připravený roztok neuchovávejte v chladničce. Chraňte připravený roztok před přímým slunečním světlem.

Připravený roztok bude čirý až mírně opalescentní (perleťově se lesknoucí) a bezbarvý. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený nebo že obsahuje viditelné částice.

Přípravek je určený pouze k jednorázovému použití.

Nepoužitý roztok zlikvidujte vhodným způsobem. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ALPROLIX obsahuje

Prášek:

- Léčivou látkou je eftrenonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX, Fc fúzní protein). Jedna injekční lahvička přípravku ALPROLIX obsahuje jmenovité množství eftrenonacogum alfa 250, 500, 1 000, 2 000 nebo 3 000 IU.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, histidin, mannitol, polysorbát 20, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková. Pokud jste na dietě s omezeným obsahem sodíku, přečtěte si bod 2.

Rozpouštědlo:

5 ml chlorid sodný a voda pro injekci

Jak přípravek ALPROLIX vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ALPROLIX je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Prášek je bílý až téměř bílý prášek nebo koláč (hrudka). Rozpouštědlo poskytované pro přípravu roztoku je čirý, bezbarvý roztok. Po přípravě je roztok čirý až mírně opalescentní a bezbarvý.

Jedno balení přípravku ALPROLIX obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem, 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 infuzní soupravu, 2 alkoholové tampóny, 2 náplasti, 1 gázu.

Držitel rozhodnutí o registraci

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko
Tel.: +46 8 697 20 00

Výrobce

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
SE-113 64 Stockholm
Švédsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

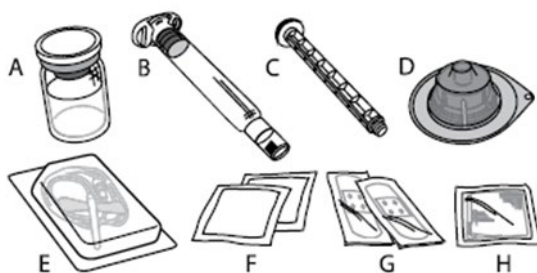
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Obrátte prosím na stránku příbalové informace s bodem 7. Instrukce pro přípravu a podávání.

7. Instrukce pro přípravu a podávání

Postupy uvedené níže popisují návod k přípravě a podávání přípravku ALPROLIX.

Přípravek ALPROLIX se podává v intravenózní (i.v.) (nitrožilní) injekci po rozpuštění prášku na injekci v rozpouštědle dodávaném v předplněné injekční stříkačce. Balení přípravku ALPROLIX obsahuje:

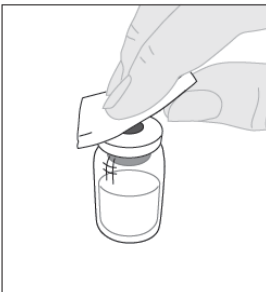
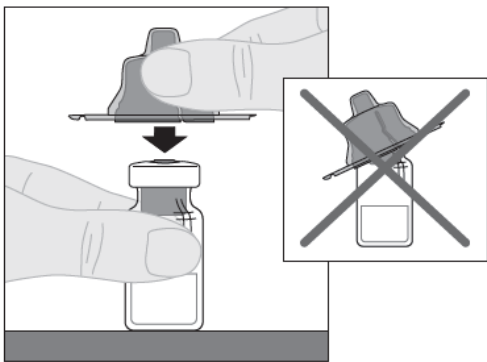


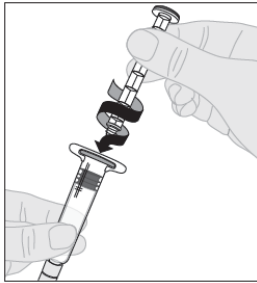
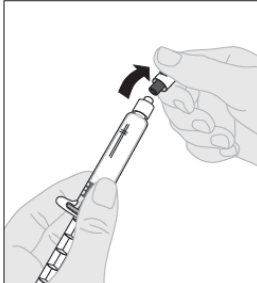
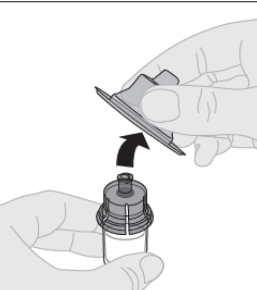
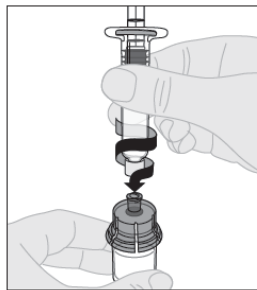
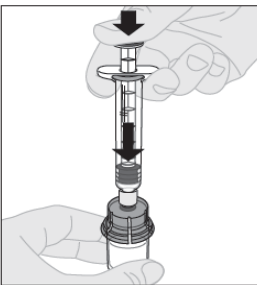
- A) 1 injekční lahvička s práškem
- B) 5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce
- C) 1 nástavec pístu
- D) 1 adaptér injekční lahvičky
- E) 1 infuzní souprava
- F) 2 alkoholové tampóny
- G) 2 náplasti
- H) 1 gázový polštářek

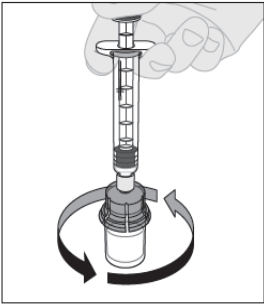
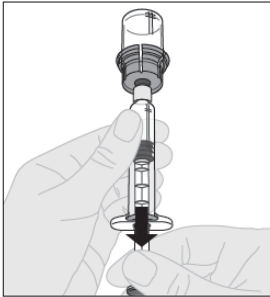
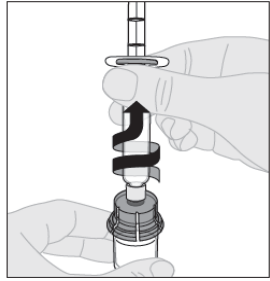
Přípravek ALPROLIX se nemá míchat s jinými injekčními nebo infuzními roztoky.

Před otevřením balení si umyjte ruce.

Příprava:

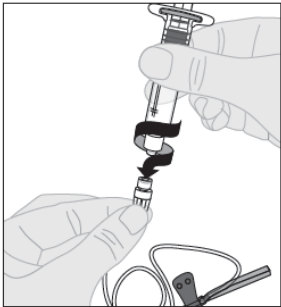
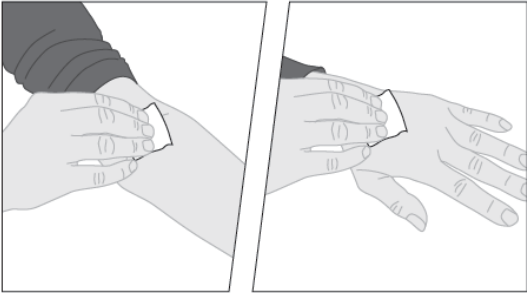
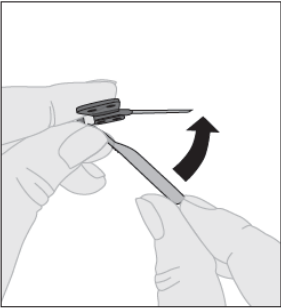
1.	Zkontrolujte název a sílu balení, abyste se ujistil(a), že obsahuje správný lék. Zkontrolujte dobu použitelnosti na vnějším obalu přípravku ALPROLIX. Nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti.	
2.	Pokud byl přípravek ALPROLIX uchováván v chladničce, ponechte přípravek ALPROLIX (A) a injekční stříkačku s rozpouštědlem (B) zahřát na pokojovou teplotu. Nepoužívejte vnější zdroj tepla.	
3.	Postavte injekční lahvičku na čistý a rovný povrch. Sejměte pojistné plastové víčko z injekční lahvičky.	
4.	Otřete horní část injekční lahvičky jedním z tampónů napuštěných alkoholem (F), které jsou součástí balení, a nechte ji oschnout. Nedotýkejte se horní části injekční lahvičky a po očištění zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli předmětem.	
5.	Sloupněte ochranný papírový kryt z průhledného plastového adaptéru injekční lahvičky (D). Nevynádejte adaptér z jeho ochranného víčka. Nedotýkejte se vnitřní části balení adaptéru injekční lahvičky.	
6.	Postavte injekční lahvičku na rovný povrch. Držte adaptér injekční lahvičky v ochranném víčku a nasad'te jej přímo přes horní část injekční lahvičky. Stlačte pevně adaptér, dokud se nezacvakne na horní část injekční lahvičky a jeho hrot nepronikne přes zátku injekční lahvičky.	

7. Připojte nástavec pístu (C) na injekční stříkačku s rozpouštědlem zasunutím hrotu pístu do otvoru v pístu injekční stříkačky. Otočte nástavcem pístu pevně ve směru hodinových ručiček, dokud není bezpečně usazen v pístu injekční stříkačky.	
8. Odlomte bílé bezpečnostní plastové víčko z injekční stříkačky s rozpouštědlem ohnutím v místě perforace víčka, dokud se neulomí. Položte víčko stranou horní částí směřující dolů na rovný povrch. Nedotýkejte se vnitřní části víčka ani hrotu injekční stříkačky.	
9. Sejměte ochranné víčko z adaptéru a zlikvidujte jej.	
10. Připojte injekční stříkačku s rozpouštědlem na adaptér injekční lahvičky zasunutím hrotu injekční stříkačky do otvoru adaptéru. Pevně zatlačte a otočte injekční stříkačkou ve směru hodinových ručiček, dokud není bezpečně připojena.	
11. Pomalu stlačte nástavec pístu a vstříkněte veškeré rozpouštědlo do injekční lahvičky s přípravkem ALPROLIX.	

12. S injekční stříkačkou stále připojenou k adaptéru a stlačeným nástavcem pístu rozpustíte prášek jemnými krouživými pohyby injekční lahvičky. Netřepejte.	
13. Před podáním musíte výsledný roztok zkontrolovat zrakem. Roztok by měl být čirý až mírně opalescentní (perleťově se lesknoucí) a bezbarvý. Nepoužívejte roztok, pokud je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.	
14. S nástavcem pístu injekční lahvičky stále plně stlačeným otočte injekční lahvičku. Pomalu zatáhněte za nástavec pístu, abyste natáhli roztok přes adaptér injekční lahvičky do injekční stříkačky. Poznámka: Použijete-li na injekci více než jednu injekční lahvičku s přípravkem ALPROLIX, má být každá injekční lahvička připravena samostatně podle předchozích instrukcí (kroky 1 až 13) a injekční stříkačka s rozpouštědlem má být odstraněna a adaptér injekční lahvičky ponechán na místě. Pro natažení připraveného obsahu každé jednotlivé injekční lahvičky lze použít jednu velkou injekční stříkačku s luerovou koncovkou.	
15. Odpojte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky jemným tahem a otáčením injekční lahvičky proti směru pohybu hodinových ručiček.	
16. Injekční lahvičku a adaptér zlikvidujte. Poznámka: Pokud nebude roztok použit okamžitě, je třeba pečlivě nasadit zpět víčko injekční stříkačky na hrot injekční stříkačky. Nedotýkejte se hrotu injekční stříkačky ani vnitřní části víčka. Po přípravě může být přípravek ALPROLIX před podáním uchováván při pokojové teplotě po dobu až 6 hodin. Po uplynutí této doby má být přípravek ALPROLIX zlikvidován. Chraňte před přímým slunečním světlem.	

Podávání (intravenózní injekce):

Přípravek ALPROLIX má být podáván pomocí infuzní soupravy (E), která je součástí balení.

1. Otevřete balení infuzní soupravy a sejměte víčko na konci hadičky. Připevněte injekční stříkačku s připraveným roztokem přípravku ALPROLIX na konec hadičky infuzní soupravy otočením ve směru hodinových ručiček.	
2. Je-li třeba, použijte škrtidlo a připravte místo podání injekce tak, že kůži důkladně otřete pomocí dalšího tampónu napuštěného alkoholem, který je součástí balení.	
3. Odstraňte veškerý vzduch z hadiček infuzní soupravy pomalým stlačením nástavce pístu, dokud se tekutina nedostane do jehly infuzní soupravy. Neprotlačujte roztok jehlou. Sejměte průhledný plastový ochranný kryt z jehly.	
4. Zaveďte jehlu infuzní soupravy do žíly podle instrukcí svého lékaře nebo zdravotní sestry a odstraňte škrtidlo. Pokud dáváte přednost následující možnosti, můžete použít jednu z náplastí (G), které jsou součástí balení, pro přidržení plastových křidélek jehly v místě podání injekce. Připravený přípravek má být podáván intravenózně injekcí během několika minut. Lékař může změnit doporučenou rychlost injekce, aby to pro Vás bylo pohodlnější.	
5. Po dokončení podávání injekce a vyjmutí jehly překlopte chránič jehly a nasuňte jej na jehlu.	
6. Použitou jehlu, veškerý nepoužitý roztok, injekční stříkačku a prázdnou injekční lahvičku bezpečně zlikvidujte do vhodné odpadní nádoby na zdravotnický materiál, protože tyto předměty mohou zranit ostatní, pokud nejsou správně zlikvidovány. Zařízení nepoužívejte opakovaně.	

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) eftrenonakogu alfa dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k údajům o rizicích dostupných ze spontánních hlášení, včetně ve většině případů těsné časové souvislosti, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, a vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi eftrenonakogem alfa a **anafylaktickým šokem** je přinejmenším opodstatněně možná. V současné době je v souhrnu údajů o přípravku uveden pouze nežádoucí účinek „anafylaktická reakce“. Jelikož je „anafylaktický šok“ závažnější než anafylaktická reakce, je třeba jej uvést zvlášť.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících eftrenonakog alfa je třeba příslušným způsobem upravit.

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.8**

V rámci třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy imunitního systému je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“: **Anafylaktický šok**.

Příbalová informace

- **Bod 4, Možné nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit): náhlá, závažná alergická reakce a život ohrožující alergická reakce (anafylaktický šok).

Výbor CHMP přezkoumal doporučení výboru PRAC a souhlasí s jeho souhrnnými závěry a zdůvodněním jeho doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se eftrenonakogu alfa výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících eftrenonakog alfa zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.