

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ALPROLIX 250 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
ALPROLIX 500 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
ALPROLIX 1000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
ALPROLIX 2000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
ALPROLIX 3000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: eftrenonakog alfa (fuzioni protein rekombinantnog faktora koagulacije IX i Fc fragmenta)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ALPROLIX 250 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži približno 50 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 500 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži približno 100 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 1000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži približno 200 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 2000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.
Nakon rekonstitucije, 1mL rastvora sadrži približno 400 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.

ALPROLIX 3000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 3000 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.
Nakon rekonstitucije, 1mL rastvora sadrži približno 600 i.j. humanog faktora koagulacije IX (rDNK), eftrenonakoga alfa.

Jačina (i.j.) se određuje jednostepenim testom zgrušavanja krvi prema Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost leka ALPROLIX je 55 – 84 i.j./mg proteina.

Eftrenonakog alfa (fuzioni protein rekombinantnog humanog faktora koagulacije IX i Fc fragmenta (rFIXFc)) ima 867 aminokiselina. To je faktor visoke čistoće proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom iz humanih embrionalnih ćelija bubrega (HEK), bez dodavanja bilo kakvog egzogenog proteina, humanog ili životinjskog porekla, tokom procesa kultivisanja ćelija, prečišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Nakon rekonstitucije, ALPROLIX sadrži 0,3 mmol (6,4 mg) natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: beli do gotovo beli prašak ili kolač.

Rastvarač: bistar do bezbojan rastvor.

pH: od 6,5 do 7,5

Osmolarnost: od 225 do 345 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (urođenim nedostatkom faktora IX).

Lek ALPROLIX se može primenjivati u svim starosnim grupama.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

Praćenje tokom terapije

Tokom terapije preporučuje se odgovarajuće praćenje koncentracije faktora IX, u cilju određivanja doze koja će se primeniti i učestalosti primene injekcija. Odgovori pacijenata na faktor IX mogu varirati, pokazujući različito vreme polueliminacije leka i različito vreme oporavka. Prilagođavanje doze prema telesnoj masi može biti potrebno kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom ili pothranjenih pacijenata. Posebno u slučaju većih hirurških intervencija neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije primenom testa koagulacije (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kada se aktivnost faktora IX u uzorcima krvi pacijenta određuje *in vitro* jednostepenim testom koagulacije, na osnovu tromboplastinskog vremena (aPTT), na rezultate značajno mogu uticati vrsta primenjenog reagensa za određivanje aPTT i korišćeni referentni standard. Ovo je naročito značajno pri promeni laboratorije i/ili reagensa koji se koristi u testu. Jednostepeni test zgrušavanja krvi u kojem se koristi reagens za određivanje aPTT na bazi kaolina verovatno će pokazati niže vrednosti aktivnosti faktora IX od stvarnih vrednosti.

Doziranje

Doza i dužina supstitucione terapije zavise od težine nedostatka faktora IX, mesta i obima krvarenja, kao i kliničkog stanja pacijenta.

Broj primenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), u skladu sa važećim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se u procentima (u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti rekombinantnog faktora IX Fc odgovara količini faktora IX u jednom mililitru normalne humane plazme.

Terapija po potrebi

Izračunavanje potrebne doze rekombinantnog faktora IX Fc oslanja se na empirijsko saznanje da jedna internacionalna jedinica (i.j.) faktora IX po kilogramu telesne mase povećava aktivnost faktora IX u plazmi za 1% normalne aktivnosti (i.j./dL). Potrebna doza izračunava se primenom sledeće formule:

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeni porast faktora IX (% ili i.j./dL) x { recipročna vrednost primećenog oporavka (i.j./kg ili i.j./dL) }

Količinu koja će se primeniti i učestalost primene kod svakog pacijenta treba određivati na osnovu individualne kliničke efikasnosti leka. Ako je za kontrolu krvarenja potrebno ponoviti dozu, treba imati u vidu produženo vreme polueliminacije leka ALPROLIX (videte odeljak 5.2). Ne očekuje se da će vreme postizanja maksimalne aktivnosti leka biti produženo.

U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora IX u plazmi ne sme biti manje od navedenih vrednosti (izraženih u % u odnosu na normalnu vrednost ili i.j./dL) za odgovarajući period. Tabela 1 se može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i hirurških zahvata.

Tabela1. Smernice za doziranje leka ALPROLIX kod epizoda hemoragije i operacija

Stepen hemoragije/ Vrsta hirurške intervencije	Potrebna koncentracija faktora IX (% ili i.j./dL)	Učestalost doziranja (u satima)/ dužina terapije (u danima)
<u>Hemoragija</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili usnoj duplji	20 - 40	Ponovite injekciju svakih 48 sati, sve do prestanka epizode krvarenja, na koju ukazuje bol ili do postizanja zaceljenja
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematom	30 - 60	Ponovite injekciju svakih 24 do 48 sati, sve do prestanka bola i akutne onesposobljenosti
Hemoragije opasne po život	60 - 100	Ponovite injekciju svakih 8 do 24 sata, do prestanka opasnosti po život
<u>Hirurška intervencija</u>		
Manja hirurška intervencija, uključujući vađenje zuba	30 - 60	Ponovite injekciju posle 24 sata po potrebi, sve do zarastanja ¹
Veća hirurška intervencija	80 – 100 (pre i posle hirurške intervencije)	Po potrebi ponavljajte injekciju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zarastanja rane, a potom terapiju nastavite najmanje 7 dana, kako bi se aktivnost faktora IX održala između 30% i 60% (i.j./dL)

¹ Kod nekih pacijenata i u nekim okolnostima dozni interval se može produžiti na 48 sati (videti odeljak 5.2. za farmakokinetičke podatke).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja, preporučeni početni režimi doziranja su:

- 50 i.j./kg jednom nedeljno, uz prilagođavanje doze na osnovu individualnog odgovora ili

- 100 i.j./kg jednom na svakih 10 dana, uz prilagođavanje vremenskog intervala između doza na osnovu individualnog odgovora pacijenta. Neki pacijenti kod kojih je postignuta kontrola krvarenja primenom leka jedanput na 10 dana, mogu primati terapiju u vremenskom intervalu od 14 dana ili dužem.

Najveća preporučena doza za profilaksu je 100 i.j./kg.

Starija populacija

Iskustvo sa pacijentima ≥ 65 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Kod dece mlađe od 12 godina može biti potrebna primena većih doza ili učestalije doziranje, a preporučena početna doza je 50–60 i.j./kg svakih 7 dana. Za adolescente od 12 i više godina preporuke za doziranje su iste kao i za odrasle osobe. Videti odeljke 5.1 i 5.2.

Najveća preporučena doza za profilaksu je 100 i.j./kg.

Način primene

Lek ALPROLIX se primenjuje intravenskim putem.

Ukoliko pacijent sam sebi daje lek ili mu ga daje negovatelj, neophodna im je odgovarajuća obuka.

Lek ALPROLIX treba ubrizgavati intravenski tokom nekoliko minuta. Brzinu primene treba prilagoditi tako da odgovara pacijentu i ne prelazi 10 mL/min.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju povećanja sledljivosti bioloških lekova, potrebno je jasno navesti ime i broj serije primenjenog leka.

Preosetljivost

Zabeležene su alergijske reakcije preosetljivosti na lek ALPROLIX. Ukoliko se jave simptomi preosetljivosti, savetovati pacijentima da odmah prekinu primenu leka i obrate se svom lekaru. Pacijente treba informisati o znacima reakcija preosetljivosti, uključujući osip, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, otežano disanje, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju anafilaktičkog šoka treba se pridržavati važećih medicinskih procedura za njegovo lečenje.

Inhibitori

Nakon ponovljene terapije lekovima koji sadrže humani faktor koagulacije IX, kod pacijenata treba pratiti mogući razvoj neutrališućih antitela (inhibitora) pomoću odgovarajućih bioloških testova i kvantifikovati ih u Bethesda jedinicama (BU).

Opisana je korelacija između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Kod pacijenata sa alergijskom reakcijom treba proveriti prisustvo inhibitora. Potrebno je naglasiti da pacijenti kod kojih je inhibitor faktora IX prisutan imaju veći rizik od anafilaksije pri sledećoj primeni faktora IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija na lekove koji sadrže faktor IX, početnu primenu faktora IX treba, uz saglasnost nadležnog lekara, sprovesti pod medicinskim nadzorom u sredini gde se može pružiti adekvatno lečenje alergijskih reakcija.

Tromboembolija

Zbog mogućeg rizika od tromboemboličkih komplikacija usled primene lekova koji sadrže faktor IX, primena ovog leka zahteva kliničko praćenje pojave ranih znakova trombotičke i potrošne koagulopatije, uz odgovarajuće biološke testove, kod pacijenata sa bolešću jetre, pacijenata posle velikih hirurških zahvata, novorođenčadi i pacijenata kod kojih postoji rizik od tromboze ili diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK-a). U takvim situacijama treba proceniti korist od lečenja APROLIX-om u odnosu na rizik od pomenutih komplikacija.

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija lekovima koji sadrže faktor IX može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane sa primenom katetera

Ukoliko je neophodno uvođenje centralnog venskog katetera, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija koje prate ovaj postupak, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu postavljanja katetera.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle osobe i na decu.

Pomoćne supstance koje treba uzeti u obzir

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, tj. zanemarljive količine natrijuma. U slučaju primene većeg broja bočica, potrebno je uzeti u obzir ukupni sadržaj natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu zabeležene interakcije leka APROLIX sa drugim lekovima. Nisu sprovedena ispitivanja interakcija ovog leka sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka APROLIX na reprodukciju kod životinja. Sprovedeno je ispitivanje prolaska leka ALPROLIX kroz placentu na miševima (videte odeljak 5.3). Zbog retke pojave hemofilije B kod žena, nema dovoljno podataka vezanih za primenu faktora IX tokom trudnoće i dojenja. Zato faktor IX treba primenjivati tokom trudnoće i dojenja samo ako postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju ovog leka na plodnost. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka APROLIX na plodnost kod životinja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ALPROLIX ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Preosetljivost ili alergijske reakcije (angioedem, žarenje i peckanje na mestu primene injekcije, jeza, napadi vrućine, generalizovana urtikarija, glavobolja, osip, hipotenzija, letargija, mučnina, uznemirenost, tahikardija, stezanje u grudima, osećaj mravinjanja, povraćanje, otežano disanje) su retke, ali u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaktičke reakcije (uključujući šok). Nastanak teških anafilaktičkih reakcija bio je vremenski tesno povezan sa razvojem inhibitora faktora IX (videti odeljak 4.4). Pokušaj indukcije imunološke tolerancije kod pacijenata sa hemofilijom B, koji su imali razvijene inhibitore faktora IX i alergijsku reakciju u istoriji bolesti, rezultovao je pojavom nefrotskog sindroma.

Pojava neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor IX moguća je kod pacijenata sa hemofilijom B. Nastanak ovih inhibitora može dovesti do nedovoljnog kliničkog odgovora na lek. U takvom slučaju preporučuje se kontaktiranje specijalizovanog centra za lečenje hemofilije.

Primena lekova koji sadrže faktor IX nosi rizik od tromboembolije, tim veći što je čistoća leka manja. Primena lekova koji sadrže faktor IX niske čistoće bila je povezana sa slučajevima infarkta miokarda, diseminovane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Primena faktora IX visoke čistoće retko je praćena tromboembolijskim komplikacijama.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Prethodno lečeni pacijenti: praćena su ukupno 153 pacijenta sa teškom hemofilijom B u kliničkim ispitivanjima III faze i jednom produženom ispitivanju. Neželjene reakcije su su praćene za ukupno 561 ispitanik-godinu. Ukupni broj dana izloženosti bio je 26106, a medijana izloženosti iznosila je 165 dana po ispitaniku (opseg: 1 do 528 dana).

Pacijenti koji nisu prethodno lečeni: praćena su ukupno 33 pacijenta sa teškom hemofilijom B u jednom kliničkom ispitivanju. Neželjene reakcije su praćene za ukupno 57,51 ispitanik-godina. Ukupni broj dana izloženosti bio je 2233, a medijana izloženosti iznosila je 76 dana po ispitaniku (opseg: 1 do 137 dana).

Tabela 2, prikazana u nastavku, usklađena je sa MedDRA klasifikacijom sistema organa.

Učestalost neželjenih dejstava procenjena je prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). U Tabeli 2 prikazane su neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene posle stavljanja leka u promet.

Tabela 2. Neželjene reakcije prijavljene za lek ALPROLIX

Klasa sistema organa prema MedDRA	Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema	inhibicija faktora IX	često ¹
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost anafilaktička reakcija	često ¹ nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjen apetit	povremeno
	glavobolja	često

Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica	povremeno
	disgeuzija	povremeno
Kardiološki poremećaji	palpitacije	povremeno
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	oralna parestezija	često
	neprijatan zadah iz usta	povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	opstruktivna uropatija	često
	hematurija	povremeno
	renalne kolike	povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	eritem na mestu injekcije	često
	zamor	povremeno
	bol na mestu infuzije	povremeno

¹ Učestalost se temelji samo na pojavi kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni. Oba događaja, inhibicija faktora IX i preosetljivost, nastala su kod jednog prethodno nelečenog pacijenta tokom Ispitivanja IV. Videti

Opis odabranih neželjenih reakcija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Tokom programa kliničkog ispitivanja, kod jednog (prethodno nelečenog) pacijenta u Ispitivanju IV nastanak inhibitora faktora IX, u niskom titru, povezan je sa prosetljivošću (videte odeljak 5.1). Posle stavljanja leka u promet, prijavljeni su razvoj inhibitora faktora IX i preosetljivost (uključujući anafilaksiju).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod dece biti slična onima kod odraslih. Baze podataka o bezbednosti primene kod dece, u pogledu doznog opsega i uzrasta, vidite u odeljku 5.1.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Faks: +381 (0)11 39 51 131
Vebsajt: www.alims.gov.rs
I-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihemoragici, faktor IX koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD04

Mehanizam dejstva

Faktor IX je jednolančani glikoprotein molekularne mase približno 55000 daltona. To je faktor koagulacije zavisan od vitamina K. Aktivaciju faktora IX u unutrašnjem putu koagulacije vrši faktor XIa, a u spoljnom putu koagulacije kompleks faktor VII/aktivni faktor. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji sa aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin i tako nastaje krvni ugrušak.

Hemofilija B je nasledni poremećaj koagulacije krvi vezan za pol, nastao usled smanjenog nivoa faktora IX, koji izaziva krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, spontano ili posle povrede ili hirurškog zahvata. Supstituciona terapija povećava koncentraciju faktora IX u plazmi i time omogućuje privremeno korigovanje nedostatka faktora IX i korigovanje sklonosti ka krvarenju.

ALPROLIX (eftrenonakog alfa) je dugodelujući, potpuno rekombinantni fuzioni protein, sastavljen od humanog faktora koagulacije IX kovalentno vezanog za Fc fragment humanog imunoglobulina G1, proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom.

Fc regija humanog imunoglobulina G1 se vezuje za neonatalni Fc receptor. Ekspresija ovog receptora traje celog života i deo je prirodnog puta koji štiti imunoglobuline od lizozomske razgradnje, tako što ih ciklično vraća u krvotok, što rezultuje njihovim dugim vremenom polueliminacije iz plazme.

Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetika leka ALPROLIX procenjene su u dva multinacionalna, ključna ispitivanja otvorenog tipa kod prethodno lečenih pacijenata: jednom ispitivanju III faze kod odraslih i adolescenata (Ispitivanje I) i jednom pedijatrijskom ispitivanju faze III (Ispitivanje II) (videti *Pedijatrijska populacija*). Bezbednost i efikasnost leka ALPROLIX procenjene su i kod prethodno nelečenih pacijenata sa teškom hemofilijom B (Ispitivanje IV); videti *Pedijatrijska populacija*.

Ispitivanje I uporedilo je efikasnost dva profilaktička režima lečenja (primenu doze od 50 i.j./kg u fiksnom nedeljnom intervalu i primenu 100 i.j./kg u individualizovanom intervalu, počevši sa 10-dnevnim intervalom) sa lečenjem po potrebi. Ovo ispitivanje uključilo je ukupno 123 prethodno lečena pacijenta muškog pola (starosti 12 do 71 godine) sa teškom hemofilijom B ($\leq 2\%$ aktivnosti endogenog faktora IX). Svi pacijenti su primali lek ALPROLIX i bili praćeni do 77 nedelja.

Od 123 ispitanika koji su završili Ispitivanje I, njih 93 je uključeno u Ispitivanje III (nastavak ispitivanja). Medijana ukupnog vremena praćenja bila je 6,5 godina.

Važna napomena: godišnje stope krvarenja (engl. *annualized bleeding rate*, ABR) za različite koncentrate faktora ili različita klinička ispitivanja nisu međusobno poredive.

Profilaksa sprovedena u fiksnim nedeljnim i individualizovanim intervalima

Kod pacijenata koji su primali lek u fiksnim nedeljnim intervalima u Ispitivanju I, medijana prosečne nedeljne doze iznosila je 45,17 i.j./kg (interkvartilni raspon, IQR: 38,1-53,7). Medijana ABR kod pacijenata kod kojih se mogla proceniti efikasnost bila je 2,95 (IQR: 1,01-4,35) i zadržala je slične vrednosti tokom celog Ispitivanja III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). Ispitanici uključeni u Ispitivanje III imali su medijanu spontanih krvarenja u zglobove od 0,38 (IQR: 0,00-1,43).

Kod pacijenata koji su primali lek u individualizovanim intervalima u Ispitivanju I, medijana intervala doziranja bila je 12,53 dana (IQR: 10,4-13,4). Medijana ABR bila je 1,38 (IQR: 0,00-3,43) i zadržala je slične vrednosti tokom celog Ispitivanja III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Intervali doziranja i potrošnja faktora koagulacije u Ispitivanju III (nastavak ispitivanja) ostali su slični onima u Ispitivanju I za oba profilaktička režima.

Nijednu epizodu krvarenja nije imalo 42% ispitanika na individualizovanoj profilaksi i 23% ispitanika na nedelnoj profilaksi. Zastupljenost pacijenata kod kojih se krvarenje javilo u ≥ 1 zglobu na početku je bila manja u grupi koja je primala profilaksu u individualizovanim intervalima nego u grupi koja je primala profilaksu u nedeljnim intervalima (27,6% i 57,1%, retrospektivno).

Lečenje krvarenja: Od 636 slučajeva krvarenja nastalih tokom Ispitivanja I, kod 90,4% kontrola je uspostavljena jednom injekcijom, dok je kod 97,3% kontrola uspostavljena primenom 2 ili manje injekcija. Medijana prosečne doze po injekciji za lečenje epizode krvarenja iznosila je 46,07 i.j./kg (IQR: 32,86-57,03). Medijana ukupne doze za lečenje epizode krvarenja iznosila je 51,47 i.j./kg (IQR: 35,21-61,73) u grupi koja je primala profilaksu u nedeljnim intervalima, 49,62 i.j./kg (IQR: 35,71-94,82) u grupi koja je primala profilaksu u individualizovanim intervalima i 46,58 i.j./kg (IQR: 33,33-59,41) u grupi ispitanika lečenih po potrebi.

Perioperativno lečenje (hirurška profilaksa): Ukupno 35 većih hirurških zahvata je izvršeno i procenjeno kod 22 ispitanika (1 pedijatrijskog, starosti <12 godina, dok je ostalih 21 bilo odrasle ili adolescentne dobi) u Ispitivanju I i Ispitivanju III. Od 35 većih hirurških zahvata, kod 28 (80%) bila je potrebna jedna doza pre operacije za održavanje hemostaze tokom operacije. Medijana prosečne doze po injekciji za održavanje hemostaze tokom operacije iznosila je 94,7 i.j./kg (opseg: 49 do 152 i.j./kg). Raspon ukupne doze na dan operacije kretao se od 49 do 341 i.j./kg, dok se raspon ukupne doze u 14-dnevnom perioperativnom periodu kretao od 60 do 1947 i.j./kg.

Hemostatski odgovor ocenjen je kao odličan ili dobar kod 100% većih hirurških zahvata.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje II uključilo je ukupno 30 prethodno lečenih pedijatrijskih pacijenta muškog pola sa teškom hemofilijom B ($\leq 2\%$ aktivnosti endogenog faktora IX). Pacijenti su bili mlađi od 12 godina (15 je bilo mlađe od 6 godina, a ostalih 15 bili su starosti 6 do <12 godina). Svi pacijenti bili su lečeni lekom ALPROLIX i praćeni do 52 nedelje.

Kod svih 30 pacijenata primenjivan je profilaktički režim doziranja ALPROLIX-a, sa početnom dozom od 50-60 i.j./kg svakih 7 dana, uz prilagođavanje doze do najviše 100 i.j./kg i intervala doziranja od najmanje jedanput nedeljno do najviše dvaput nedeljno. Od 30 pacijenata koji su završili Ispitivanje II, 27 ih je bilo uključeno u Ispitivanje III (nastavak ispitivanja). Medijana vremena provedenog u Ispitivanju II + Ispitivanju III bila je 2,88 godina, dok je medijana izloženosti bila 166 dana.

Ispitivanje IV uključilo je 33 prethodno nelečena pedijatrijska pacijenta sa teškom hemofilijom B ($\leq 2\%$ aktivnosti endogenog faktora IX). Medijana starosti pacijenta pri uključenju u ispitivanje bila je 0,6 godina (opseg: 0,08 do 2 godine); 78,8% ispitanika bilo je mlađe od 1 godine. Medijana ukupnog broja nedelja primanja leka ALPROLIX iznosila je 83,01 nedelje (opseg: 6,7 do 226,7 nedelja), dok je medijana ukupne izloženosti iznosila 76 dana (opseg: 1 do 137 dana).

Individualizovani profilaktički režim

U Ispitivanju II, medijana prosečne nedeljne doze leka ALPROLIX iznosila je 59,40 i.j./kg (interkvartilni raspon, IQR: 52,95-64,78) kod ispitanika mlađih od 6 godina, odnosno 57,78 i.j./kg (IQR: 51,67-65,01) kod ispitanika uzrasta od 6 do < 12 godina. Medijana intervala doziranja bila je 6,99 dana (IQR: 6,94-7,03), bez razlike u medijani intervala doziranja između starosnih grupa. Osim jednog pacijenta kome je poslednja

propisna doza bila 100 i.j./kg svakih 5 dana, poslednja propisana doza kod ostalih 29 pacijenata bila je 70 i.j./kg svakih 7 dana. Ukupno 33% pedijatrijskih ispitanika nije imalo nijednu epizodu krvarenja. Intervali doziranja i potrošnja faktora koagulacije u Ispitivanju III bili su slični onima u Ispitivanju II.

Medijana godišnje stope krvarenja ispitanika uzrasta <12 godina kod kojih se mogla proceniti efikasnost leka iznosila je 1,97 (IQR: 0,00-3,13) u Ispitivanju II i zadržala je slične vrednosti tokom celog Ispitivanja III (nastavak ispitivanja).

Kod prethodno nelečenih pacijenata (Ispitivanje IV) medijana prosečne nedeljne doze leka ALPROLIX iznosila je 57,96 i.j./kg (interkvartilni raspon, IQR: 52,45-65,06), dok je medijana prosečnog intervala doziranja bila 7 dana (IQR: 6,95-7,12). Intervali doziranja i potrošnja faktora koagulacije u Ispitivanju IV ostali su slični onima u Ispitivanju II i Ispitivanju III. Od prethodno nelečenih pacijenata koji su primali profilaktičku terapiju, njih 8 (28,6%) nije imalo epizodu krvarenja. Medijana godišnje stope krvarenja za sve ispitanike na režimu profilaktičke terapije bila je 1,24 (IQR: 0,00-2,49).

Lečenje epizoda krvarenja

Od 60 slučajeva krvarenja nastalih tokom Ispitivanja II, kod 75% kontrola je uspostavljena jednom injekcijom, dok je kod ukupno 91,7% kontrola uspostavljena primenom 2 ili manje injekcija. Medijana prosečne doze po injekciji za lečenje epizode krvarenja iznosila je 63,51 i.j./kg (IQR: 48,92-99,44). Medijana ukupne doze za lečenje epizode krvarenja iznosila je 68,22 i.j./kg (IQR: 50,89-126,19).

Od 58 slučajeva krvarenja primećenih kod prethodno nelečenih pacijenata koji su primali profilaktičku terapiju tokom Ispitivanja IV, kod 87,9% kontrola je uspostavljena jednom injekcijom, dok je kod ukupno 96,6% kontrola uspostavljena primenom 2 ili manje injekcija. Medijana prosečne doze po injekciji za lečenje epizode krvarenja iznosila je 71,92 i.j./kg (opseg: 53,57 do 104,90 i.j./kg).

5.2. Farmakokinetički podaci

Sva farmakokinetička ispitivanja leka ALPROLIX sprovedena su na prethodno lečenim pacijentima sa teškom hemofilijom B. Podaci navedeni u ovom odeljku dobijeni su jednostepenim testom zgrušavanja krvi sa reagensom za određivanje aPTT na bazi silicijum-dioksida, baždarenim prema standardima za faktor IX u plazmi.

Farmakokinetička svojstva procenjena su kod 22 ispitanika (starosti ≥ 19 godina) koji su primali lek ALPROLIX (rFIXFc). Nakon perioda ispiranja leka iz organizma (engl. *washout*) od najmanje 120 sati (5 dana), ispitanici su primili jednu dozu od 50 i.j./kg leka ALPROLIX. Farmakokinetički uzorci sakupljeni su pre primene leka, kao i u 11 vremenskih tačaka tokom 240 sati (10 dana) nakon primene. Farmakokinetički parametri posle primene 50 i.j./kg leka ALPROLIX prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Farmakokinetički parametri za lek ALPROLIX (dozu od 50 i.j./kg)

Farmakokinetički parametri ¹	ALPROLIX (95% CI)
	N = 22
Porast po jedinici doze (i.j./dl po i.j./kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/doza (i.j.·h/dl po i.j./kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (i.j./dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (h)	77,6 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (h) ²	5,03 (3,20-7,89)

$t_{1/2\beta}(h)^2$	82,12 (71,39-94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44-106,21)
Vss (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Vreme do 1% (dani) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹Farmakokinetički parametri prikazani su kao geometrijska srednja vrednost (95% CI)

²Ovi farmakokinetički parametri dobijeni su analizom odeljaka

Skraćenice: CI = interval poverenja; C_{max} = maksimalna aktivnost; AUC = površina ispod krive aktivnost faktora IX/vreme; t_{1/2} = krajnje vreme polueliminacije leka; t_{1/2α} = vreme poludistribucije; t_{1/2β} = vreme polueliminacije; CL = klirens; Vss = volumen distribucije u ravnotežnom stanju; MRT = srednje vreme zadržavanja

Na vreme polueliminacije leka (82 sata) utiče Fc regija, za koju se na životinjskim modelima pokazalo da preko neonatalnog Fc receptora dovodi do vraćanja faktora IX u cirkulaciju.

Model populacijske farmakokinetike razvijen je na osnovu podataka o aktivnosti faktora IX kod 161 ispitanika svih starosnih dobi (2 do 76 godina), telesne mase od 12,5 kg do 186,7 kg, u tri klinička ispitivanja (12 ispitanika u ispitivanju faze 1/2a, 123 ispitanika u Ispitivanju I i 26 ispitanika u Ispitivanju II). Procenjeni klirens (CL) za tipičnu odraslu osobu telesne mase 70 kg je 2,3dl/h u stanju dinamičke ravnoteže, dok je volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 194,8 dl. Zabeležene srednje vrednosti (SD) aktivnosti faktora IX u vremenu nakon jedne doze leka ALPROLIX kod pacijenata sa teškom hemofilijom B prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Zabeležene srednje vrednosti (SD) aktivnosti faktora IX (i.j./dl) nakon jedne doze leka ALPROLIX¹ (rFIXFc) kod pacijenata starosti ≥ 12 godina

Doza (i.j./kg)	10 min	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)	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 Videti odeljak 4.2; ND = nije dostupno

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva leka ALPROLIX kod adolescenata procenjena su u Ispitivanju I (farmakokinetički uzorci sakupljeni su pre primene leka, kao i u više vremenskih tačaka tokom 336 sati (14 dana) nakon primene), a kod dece u Ispitivanju II (farmakokinetički uzorci sakupljeni su pre primene leka, kao i u više vremenskih tačaka tokom 168 sati (7 dana) nakon primene). U Tabeli 5 prikazani su farmakokinetički parametri izračunati na osnovu podataka 35 ispitanika mlađih od 18 godina.

Tabela 5. Uporedni prikaz farmakokinetičkih parametara za lek ALPROLIX (rFIXFc) po starosnim grupama

Farmakokinetički parametri ¹	Ispitivanje II		Ispitivanje I
	< 6 godina (2, 4)	6 –do < 12 godina (6, 10)	Od 12 do < 18 godina
	N = 11	N = 13	N = 11

IR (i.j./dl po i.j./kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/doza (i.j. •h/dl po i.j./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)
Vss (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹Farmakokinetički parametri izvedeni iz analize bez uključivanja odeljaka prikazani su kao geometrijska srednja vrednost (95% CI)

Skraćenice: CI = interval poverenja; IR = porast po jedinici doze; AUC = površina ispod krive aktivnost faktora IX/vreme; t_{1/2} = vreme polueliminacije; MRT = srednje vreme zadržavanja; CL = klirens; Vss = volumen distribucije u ravnotežnom stanju

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci, dobijeni na osnovu testa trombogenosti kod kunića (Wesslerov model staze) i ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (koje je uključilo procenu lokalne toksičnosti, muških reproduktivnih organa i elektrokardiografskih parametara) kod pacova i majmuna, ne ukazuju na poseban rizik pri primeni ovog leka kod ljudi. Ispitivanje genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i embriofetalne razvojne toksičnosti nije sprovedeno. Ispitivanje na miševima pokazalo je da eftrenonakog alfa (rFIXFc) prolazi kroz placentu u malim količinama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance :

Prašak:

L-Histidin

Manitol

Saharoza

Polisorbat 20

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

Rastvarač

Natrijum-hlorid

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Preporučuje se upotreba samo priloženog injekcionog seta, zbog mogućnosti neuspešne terapije usled adsorpcije humanog faktora IX za unutrašnju površinu nekih injekcionih setova.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

4 godine

Gotov lek (pre otvaranja) može se čuvati u okviru navedenog roka upotrebe na sobnoj temperaturi (do 30°C) jednokratno u trajanju najviše do 6 meseci. Na kutiji leka zabeležiti datum kada je lek izvađen iz frižidera. Jednom kad se lek izvadi iz frižidera, ne sme se više vraćati u frižider.

Nakon rekonstitucije

Hemijska i fizička stabilnost rekonstruisanog leka potvrđena je u trajanju najviše do 6 sati na temperaturi do 30°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev ako metoda razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja do primene predstavljaju odgovornost korisnika. Zaštititi lek od direktne sunčeve svetlosti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Gotov lek (pre otvaranja) se može čuvati u okviru navedenog roka upotrebe navedenog na kutiji, bočici i špricu na sobnoj temperaturi (do 30°C) jednokratno u trajanju najviše do 6 meseci.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bočica sa praškom:

Bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1, sa 20 mm gumenim čepom od hlorbutil gume, aluminijumskom kapicom i *flip-off* poklopcem.

Rastvarač:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric koji sadrži 5 mL rastvarača, a sastoji se od silikonizovanog staklenog tela koje je izrađeno od borosilikatnog stakla tip I, silikonizovanog gumenog vrha klipa napravljenog od bromobutil gume i sistema za zatvaranje šprica koji se sastoji od poklopca sa vrha „*leur lock*“-om i zatvaračem koji ima evidencije otvaranja („*tamper evident*“).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi:

- 1 bočica sa praškom
- 1 napunjen injekcioni špric sa 5 mL rastvarača
- 1 klip
- 1 sterilni adapter za bočicu potreban za rekonstituciju
- 1 sterini injekcioni set
- tupfera(e) natopljena(e) alkoholom
- nesterilna flastera(e)
- kompresu(e) od gaze

Veličina pakovanja od 1.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom

Prašak za injekciju u bočici rekonstituisati sa priloženim rastvaračem (rastvorom natrijum-hlorida) iz napunjenog injekcionog šprica pomoću sterilnog adaptera. Bočicu lagano okretati dok se sav prašak ne rastvori.

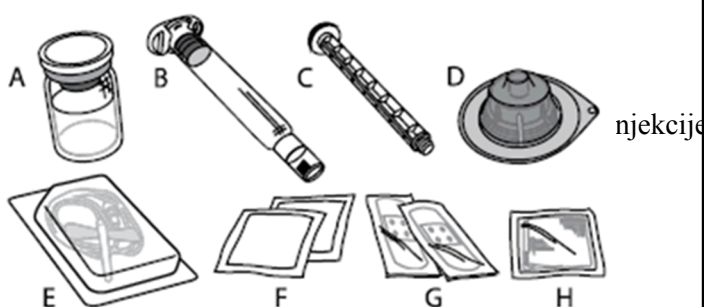
Rekonstruisan rastvor treba da bude bezbojan, bistar do blago opalescentan. Pre primene rastvor treba vizuelno pogledati na prisustvo čestica ili promene boje. Ne koristite rastvor ako je замуćen ili sadrže vidljive čestice.

Lek je namenjen za jednokratnu primenu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za pripremu i primenu

ALPROLIX se primenjuje intravenskom (i.v.) injekcijom, nakon rastvaranja praška za injekciju rastvaračem iz priložene napunjenog šprica. Pakovanje leka ALPROLIX sadrži:



- A) 1 bočicu praška
- B) 5 mL rastvarača u napunjenom injekcionom špricu
- C) 1 klip
- D) 1 adapter za bočicu
- E) 1 injekcioni set
- F) 2 tupfera natopljena alkoholom
- G) 2 flastera
- H) 1 kompresu od gaze

1. Proverite naziv i jačinu na pakovanju kako biste bili sigurni da sadrži ispravan lek. Proverite rok upotrebe leka ALPROLIX na kartonskoj kutiji. Ne koristite lek ako je rok upotrebe istekao.

2. Ako je lek ALPROLIX čuvan u frižideru, pre upotrebe sačekajte da bočica sa praškom (A) i špric sa rastvaračem (B) postignu sobnu temperaturu. Ne koristite spoljni izvor toplote.

3. Postavite bočicu na čistu, ravnu površinu. Uklonite plastični zatvarač sa bočice leka.



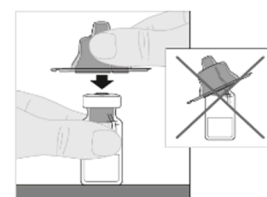
4. Obrišite vrh bočice jednim od tupfera natopljenih alkoholom (F) iz pakovanja i ostavite da se osuši na vazduhu. Posle brisanja dodirivati vrh bočice i ne dozvolite da dođe u dodir sa bilo čim.

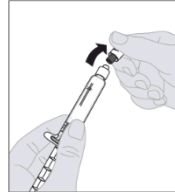
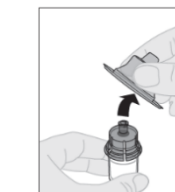
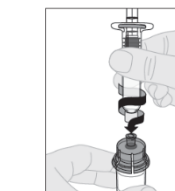
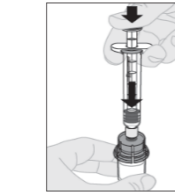
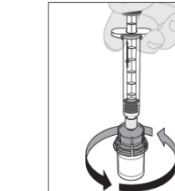
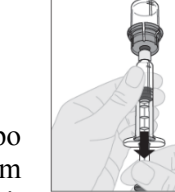


nemojte

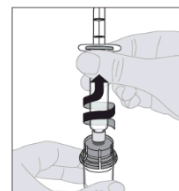
5. Skinite zaštitni papirni poklopac sa prozirnog plastičnog pakovanja adaptera za bočicu (D). Ne vadite adapter iz njegovog zaštitnog pakovanja. Ne dodirujte unutrašnjost pakovanja adaptera za bočicu.

6. Postavite bočicu na ravnu površinu. Ne vadeći adapter za bočicu iz njegovog zaštitnog pakovanja, postavite ga tačno na vrh bočice. Čvrsto pritisnite nadole dok se adapter ne smesti na vrh bočice tako da šiljak adaptera probije čep bočice.



7. Spojite klip (C) sa špricom u kojoj je rastvarač umetanjem klipa u otvor šprica. Okrećite klip u smeru kazaljke na satu, sve dok čvrsto ne nalegne na zid šprica.	
8. Odvojite beli, plastični, zaštitni poklopac sa šprica sa rastvaračem savijajući ga na mestu perforacije dok ne pukne. Odložite ga sa strane tako što ćete ga postaviti vrhom nadole na ravnu površinu. Ne dodirujte unutrašnjost poklopca niti vrh šprica.	
9. Podignite zaštitno pakovanje sa adaptera i uklonite ga.	
10. Špric sa rastvaračem spojite sa adapterom za bočicu umetanjem vrha šprica u otvor adaptera. Čvrsto gurnite i okrećite špric u smeru kazaljke na satu, dok se čvrsto ne spoje.	
11. Polako potiskujte klip kako biste ubrizgali sav rastvarač u bočicu leka ALPROLIX.	
12. Dok je špric još uvek povezana sa adapterom i klip potisnut nadole, lagano vrtite bočicu dok se pašak ne rastvori. Ne tresite.	
13. Pipremljeni rastvor mora se vizuelno pregledati pre primene. Rastvor treba da bude bistar do blago opalescentan i bezbojan. Ne koristite rastvor ako je замуćen ili sadrži vidljive čestice.	
14. Pazeći da je klip stalno potisnut do kraja, okrenite bočicu naopako. Lagano povlačeći klip izvucite sav rastvor kroz adapter za bočicu u špric. Napomena: Ako koristite više od jedne bočice leka ALPROLIX po injekciji, svaku bočicu treba zasebno pripremiti u skladu sa prethodnim uputstvima (koraci 1 do 13), a špric sa rastvaračem treba ukloniti, ostavljajući adapter za bočicu na mestu. Može se koristiti jedna velika špric sa <i>luer-lock</i> spojem za izvlačenje pripremljenog sadržaja iz svake pojedinačne bočice	

15. Odvojite špric od adaptera za bočicu laganim povlačenjem i okretanjem bočice u smeru suprotnom od kazaljke na satu.



16. Odbacite bočicu i adapter.

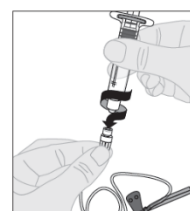
Napomena: Ako se rastvor ne koristi odmah, poklopac treba pažljivo vratiti na vrh šprica. Ne dodirujte vrh šprica ili unutrašnjost poklopca.

Nakon pripreme, lek ALPROLIX se može čuvati na sobnoj temperaturi najduže 6 sati pre primene. Nakon isteka ovog vremena, pripremljeni lek treba baciti. Zaštitite lek od direktne sunčeve svetlosti.

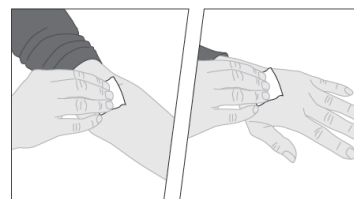
Primena (intravenska injekcija):

Lek ALPROLIX treba primeniti koristeći injekcioni set (E) koji se nalazi u pakovanju.

1. Otvorite pakovanje seta za injekciju i skinite zatvarač sa kraja cevi. Pričvrstite špric sa pripremljenim rastvorom leka ALPROLIX na kraj cevi injekcionog seta okretanjem u smeru kazaljke na satu.



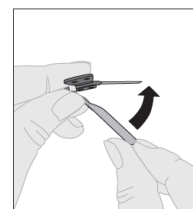
2. Ako je potrebno postavite povesku i pripremite mesto uboda tako što ćete dobro obrisati kožu drugim tupferom natopljenim alkoholom iz pakovanja.



3. Uklonite sav vazduh iz cevi seta za injekciju laganim potiskivanjem klipa sve dok tečnost ne dođe do igle seta. Ne potiskujte rastvor kroz iglu. Skinite providni plastični zaštitni poklopac sa igle.

4. Uvedite iglu injekcionog seta u venu sledeći uputstva vašeg lekara ili medicinske sestre i uklonite povesku. Ako želite, možete koristiti jedan od flastera (G) iz pakovanja da pričvrstite plastična krilca igle uz mesto uboda. Pripremljeni lek treba ubrizgavati u venu tokom nekoliko minuta. Lekar može promeniti preporučenu brzinu ubrizgavanja kako bi Vam primena leka bila ugodnija.

5. Nakon završetka ubrizgavanja leka i vađenja igle, morate da presavijete zaštitnik za iglu i u njega zatvorite iglu.



6. Bezbedno odbacite upotrebljenu iglu, neiskorišćeni rastvor, špric i praznu bočicu u odgovarajući kontejner za medicinski otpad, jer se drugi mogu povrediti ovim priborom ako se ne ukloni na odgovarajući način. Nemojte ponovo koristiti upotrebljeni pribor.

7. NOSILAC DOZVOLE

PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD
Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ALPROLIX 250 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 000461913 2023
ALPROLIX 500 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 000461294 2023
ALPROLIX 1000 i.j.prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 000461295 2023
ALPROLIX 2000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 000461296 2023
ALPROLIX 3000 i.j. prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 000461950 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

19.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.