

## Gebruiksaanwijzing

Controleer de naam en de sterkte die op de verpakking staan vermeld, om zeker te zijn dat de verpakking het juiste geneesmiddel bevat. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos van ALPROLIX. Gebruik het geneesmiddel niet na de uiterste houdbaarheidsdatum. Als ALPROLIX in een koelkast is bewaard, laat dan vóór gebruik de injectieflacon met ALPROLIX en de spuit met het oplosmiddel op kamertemperatuur komen. Gebruik geen andere methode voor het opwarmen van de injectieflacon en de voorgevulde spuit.

- 1**  Plaats de injectieflacon op een schoon, vlak oppervlak. Verwijder de plastic flip-off dop van de injectieflacon met ALPROLIX. Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een van de in de verpakking meegeleverde alcoholdoekjes en laat aan de lucht drogen. Raak de bovenkant van de injectieflacon niet aan en laat met niets in aanraking komen wanneer hij is schoongeveegd.
- 2**  Verwijder het papieren beschermlijpje van de heldere, plastic injectieflaconadapter. Verwijder de adapter niet uit zijn beschermdop. Raak de binnenkant van de verpakking van de injectieflaconadapter niet aan. Houd de injectieflaconadapter in zijn beschermdop vast en plaats hem recht over de bovenkant van de injectieflacon. Duw de adapter stevig naar beneden tot hij op zijn plaats vastklikt op de bovenkant van de injectieflacon, waarbij de pin van de adapter door de stop van de injectieflacon prikt.
- 3**  Bevestig de zuigerstaf op de spuit met het oplosmiddel door de top van de zuigerstaf in de opening in de plunjer van de spuit in te brengen. Draai de zuigerstaf stevig rechtsonder tot dat hij stevig in de plunjer van de spuit is ingebracht.
- 4**  Breek de witte, beveiligde, plastic dop van de spuit met het oplosmiddel af door hem bij de perforatie van de dop te buigen tot hij loskomt. Leg de dop opzij door hem met de bovenkant naar beneden te leggen op een vlak oppervlak. Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan. Verwijder de beschermdop van de adapter en gooi hem weg. Breng de spuit met het oplosmiddel aan op de injectieflaconadapter door de punt van de spuit in de opening van de adapter in te brengen. Duw stevig en draai de spuit rechtsonder tot dat hij stevig is aangebracht.
- 5**  Druk langzaam de zuigerstaf naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon met ALPROLIX te injecteren. Zwenk voorzichtig met de injectieflacon, terwijl de spuit nog steeds op de adapter is bevestigd en de zuigerstaf naar beneden is geduwd, totdat het poeder is opgelost. Niet schudden. De uiteindelijke oplossing moet vóór toediening worden gecontroleerd door hem goed te bekijken. De oplossing moet helder tot licht glanzend en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die troebel is of zichtbare deeltjes bevat.
- 6**  Keer de injectieflacon om, waarbij u ervoor zorgt dat de zuigerstaf van de spuit nog steeds helemaal is ingeduwd. Trek voorzichtig aan de zuigerstaf om alle oplossing via de injectieflaconadapter op te trekken in de spuit. Maak de spuit los van de injectieflaconadapter door voorzichtig de injectieflacon weg te trekken en linksom te draaien. Opmerking: Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de dop van de spuit zorgvuldig op de punt van de spuit worden teruggeplaatst. Raak de punt van de spuit of de binnenkant van de dop niet aan. Na bereiding kan ALPROLIX vóór toediening tot 6 uur worden bewaard bij kamertemperatuur. Na die tijd moet het bereide ALPROLIX worden weggegooid. Beschermen tegen direct zonlicht.

Opmerking: Als u meer dan één injectieflacon met ALPROLIX per injectie gebruikt, moet elke injectieflacon afzonderlijk worden bereid volgens de hierboven vermelde instructies (stap 1 tot en met 5) en moet de spuit met het oplosmiddel worden verwijderd, terwijl de injectieflaconadapter op zijn plaats moet blijven. Een enkele, grote luerlocksprit kan worden gebruikt om de bereide inhoud van elk van de afzonderlijke injectieflacons op te trekken.

### INHOUD



Injectieflacon met poeder



Adapter voor de injectieflacon



Zuigerstaf en voorgevulde spuit met oplosmiddel

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.**

**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** ALPROLIX 250, 500, 1000, 2000, 3000 I.E. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke injectieflacon bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000, 3000 I.E. eftrenonacog alfa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor injectie ongeveer 50, 100, 200, 400, 600 I.E. eftrenonacog alfa. De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van de one stage clotting test (eentrapsstollingstest) van de Europese Farmacopee tegen een bedrijfsreagent die is gekalibreerd aan de hand van de WHO standaard voor factor IX. De specifieke activiteit van ALPROLIX is 55 84 I.E./mg eiwit. Eftrenonacog alfa (recombinant humane stollingsfactor IX, Fc fusie eiwit (rFIXFc)) heeft 867 aminozuren. Het is een factorproduct met hoge zuiverheid dat wordt geproduceerd met recombinant DNA technologie in een cellijn van humane embryonale niercellen (HEK) zonder toevoeging van exogene eiwitten die van mensen of dieren afkomstig zijn, in de celweek, de zuivering of de eindformulering. Hulpstof met bekend effect: 0,3 mmol (6,4 mg) natrium per injectieflacon. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **FARMACEUTISCHE VORM** Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Poeder: gelyofiliseerd, wit tot gebroken wit poeder of cake. Oplosmiddel: de oplossing is helder tot kleurloos. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor IX deficiëntie). ALPROLIX kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Behandeling moet plaatsvinden onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie. Niet eerder behandelde patiënten De veiligheid en werkzaamheid van ALPROLIX bij patiënten die niet eerder werden behandeld, zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Monitoring van de behandeling Tijdens behandeling wordt een toepasselijke bepaling van de factor IX-waarde aanbevolen als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde injecties. De respons op factor IX kan van patiënt tot patiënt verschillen, waardoor verschillende halfwaardetijden en verschillende recoverywaarden worden aangetoond. Een dosis die wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht moet mogelijk worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is een precieze monitoring van de substitutietherapie aan de hand van stollingsanalyse (factor IX-activiteit in plasma) onontbeerlijk. Wanneer een one-stage clotting assay in vitro op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor bepaling van factor IX-activiteit in bloedmonsters van patiënten, kunnen resultaten van factor IX-activiteit in plasma aanzienlijk beïnvloed worden door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test wordt gebruikt. Dit is vooral van belang wanneer het laboratorium en/of het in de test gebruikte reagens worden gewijzigd. Metingen met een one-stage clotting assay met gebruikmaking van een aPTT-reagens op basis van kaoline zullen waarschijnlijk resulteren in een onderschatting van activiteitsniveau. Dosering Dosering en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, van de plaats en ernst van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt. Het aantal eenheden van recombinant-factor IX Fc dat toegediend wordt, wordt volgens de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten uitgedrukt in Internationale Eenheden (I.E.). De activiteit van factor IX in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (t.o.v. een internationale norm voor factor IX in plasma). Eén Internationale Eenheid (I.E.) van recombinant-factor IX Fc-activiteit is gelijk aan de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma. Behandeling naar behoefte (on demand) De berekening van de vereiste dosis van recombinant-factor IX Fc is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 Internationale Eenheid (I.E.) factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma met 1% van de normale activiteit (I.E./dl) verhoogt. De vereiste dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule: Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor IX-toename (%) (I.E./dl) x (reciproc van waargenomen herstel (I.E./kg per I.E./dl)) De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid voor die specifieke persoon. Indien een dosis moet worden herhaald om de bloeding onder controle te brengen, moet rekening worden gehouden met de langere halfwaardetijd van ALPROLIX (zie rubriek 5.2). De verwachting is dat de tijd tot piekactiviteit niet vertraagd zal zijn. In het geval van de volgende bloedingsepisodes mag de factor IX-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of I.E./dl) in de betreffende periode. Tabel 1 kan gebruikt worden als leidraad bij de dosering tijdens bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen: Tabel 1: Leidraad voor dosering van ALPROLIX bij behandeling van bloedingsepisodes en chirurgische ingrepen

Mate van hemorragie / type chirurgische ingreep	Vereiste factor IX-waarde (%) (I.E./dl)	FDoseringsfrequentie (uren) / duur van behandeling (dagen)
<b>HEMORRAGIE</b>		
Hemartrose, spierbloeding of orale bloeding in een vroeg stadium	20-40	Injectie elke 48 uur herhalen, tot de bloedingsepisode zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing is bereikt.
Grotere hemartrose, spierbloeding of hematoom	30-60	Injectie elke 24 tot 48 uur herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60-100	Injectie elke 8 tot 24 uur herhalen tot de toestand niet meer levensbedreigend is.
<b>CHIRURGISCHE INGEPEN</b>		
Kleine operatie, waaronder tandextractie	30-60	Injectie na 24 uur herhalen, naar behoefte tot genezing is bereikt. <sup>1</sup>
GROTE CHIRURGISCHE INGEPEN	80-100 (pre- en postoperatief)	Injectie elke 8 tot 24 uur als nodig herhalen tot adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen voortzetten om een factor IX-activiteit van 30% tot 60% (I.E./dl) te handhaven.

<sup>1</sup> Bij sommige patiënten en onder sommige omstandigheden kan het doseringsinterval worden verlengd tot 48 uur (zie rubriek 5.2 voor farmacokinetische gegevens).

**Profylaxe** Voor een langdurige profylaxe tegen bloedingen, zijn de aanbevolen startschema's ofwel: 50 I.E./kg eenmaal per week, dosis aanpassen op basis van de individuele respons of 100 I.E./kg eenmaal elke 10 dagen, interval aanpassen op basis van de individuele respons. De hoogste aanbevolen dosis voor profylaxe is 100 I.E./kg. Ouderen Er is beperkte ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar. **Pediatrische patiënten** Voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn mogelijk hogere of frequentere doses vereist en de aanbevolen startdosis is 50 60 I.E./kg elke 7 dagen. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als voor volwassenen. Zie rubriek 5.1 en 5.2. De hoogste aanbevolen dosis voor profylaxe is 100 I.E./kg. Wijze van toediening Intraveneus gebruik. In geval van zelftoediening of toediening door een zorgverlener is de juiste training noodzakelijk. ALPROLIX moet over een periode van enkele minuten intraveneus worden geïnjecteerd. De toedieningsnelheid moet worden afgestemd op wat de patiënt als prettig ervaart en mag niet hoger zijn dan 10 ml/min. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. **CONTRA INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof (recombinant humane stollingsfactor IX en/of Fc domein) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Overgevoeligheid Er kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden met ALPROLIX. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de vroege symptomen van overgevoeligheidsreacties, waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. In geval van anafylactische shock moet de gebruikelijke medische behandeling voor shock worden toegepast. Remmers Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX producten moeten patiënten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) die moeten worden gekwantificeerd in Bethesda eenheden (BU) aan de hand van de aangewezen biologische tests. In de literatuur zijn er meldingen geweest die duiden op een correlatie tussen het voorkomen van een factor IX remmer en allergische reacties. Daarom moeten patiënten die allergische reacties hebben, worden onderzocht op de aanwezigheid van een remmer. Er dient rekening mee te worden gehouden dat patiënten met factor IX remmers mogelijk een groter risico lopen op anafylaxie bij een volgende blootstelling aan factor IX. Vanwege het risico op allergische reacties met factor IX producten moeten de eerste toedieningen van factor IX, volgens het oordeel van de behandelend arts, plaatsvinden onder medisch toezicht, waarbij de aangewezen medische zorg voor allergische reacties kan worden verstrekt. Trombo embolie Vanwege het mogelijke risico op trombotische complicaties met factor IX producten moet klinische bewaking voor vroege symptomen van trombotische coagulopathie en verbruikscoagulopathie worden ingesteld met de aangewezen biologische tests wanneer dit product wordt toegediend aan patiënten met een leveraandoening, aan patiënten in de postoperatieve periode, aan pasgeboren zuigelingen, of aan patiënten die een risico lopen op een trombotisch fenomeen of gedissemineerde intravasale stolling (DIS). Het voordeel van behandeling met ALPROLIX in deze situaties moet worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties. Cardiovasculaire voorvallen Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met FIX het cardiovasculaire risico verhogen. Kathetergerelateerde complicaties Indien een centraalveneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico op complicaties die verband houden met de centraalveneuze lijn, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter. Het partijnummer noteren Het wordt ten stelligste aanbevolen om, telkens wanneer ALPROLIX aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat de patiënt aan de batch van het geneesmiddel kan worden gekoppeld. **Pediatrische patiënten** De vermelde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen. Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen Dit geneesmiddel bevat 0,3 mmol (of 6,4 mg) natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op een natriumbepert dieet. **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel Overgevoeligheids of allergische reacties (die kunnen bestaan uit angio oedeem, brandend en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In enkele gevallen ontwikkelden deze reacties zich tot ernstige anafylaxie en traden deze reacties op terwijl er zich vrijwel tegelijkertijd remmers tegen factor IX ontwikkelden (zie ook rubriek 4.4). **Nefrotisch syndroom** is gemeld na een poging tot inductie van immuuntolerantie bij hemofilie B patiënten met factor IX remmers en een voorgeschiedenis van allergische reactie. Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor IX ontwikkelen. Indien dergelijke remmers voorkomen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum. Er bestaat een potentieel risico op trombo embolische episodes na de toediening van factor IX producten, waarbij het risico groter is voor preparaten met geringe zuiverheid. Het gebruik van factor IX producten met geringe zuiverheid is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, gedissemineerde intravasale stolling, veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van factor IX met hoge zuiverheid is zelden in verband gebracht met trombo embolische complicaties. Lijst van bijwerkingen De frequenties in de lijst hieronder werden waargenomen bij in totaal 153 patiënten met ernstige hemofilie B in klinische fase III onderzoeken en een verlengingsonderzoek. Het totale aantal blootstellingsdagen was 17080 met een mediaan van 100 (bereik 1 351) blootstellingsdagen per persoon en de lijst hieronder is in overeenstemming met de classificatie van de systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm). Frequenties zijn geëvalueerd in overeenstemming met de volgende afspraak: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen vermeld in afnemende ernst. Voedings- en stofwisselingsstoornissen Verminderde eetlust (Soms) Zenuwstelselaandoeningen Hoofdpijn (Vaak), Duizeligheid (Soms), Dysgeusie (Soms) Hartaandoeningen Hartkloppingen (Soms) Bloedvataandoeningen Hypotensie (Soms) Maagdarmstelselaandoeningen Paresthesie oraal (Vaak), Ademgeur (Soms) Nier- en urinewegaandoeningen Obstructieve uropathie (Vaak), Hematurie (Vaak), Nierkoliek (Soms) Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vermoeidheid (Soms), Pijn op infuusplaats (Soms) Pediatrische patiënten Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen. Zie rubriek 5.1 voor omvang en leeftijdstypering van de veiligheidsdatabase bij kinderen. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb www.lareb.nl of het Belgisch Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Sweden **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 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 **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING** 12/05/2016 **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 30/09/2016 **REF NUMMER** NP- 1878