

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALPROLIX 3000 I.U. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon nominal olarak 3000 I.U. insan koagülasyon faktör IX (rDNA) eftrenonakog alfa içerir. Rekonstitüye edildikten sonra, ALPROLIX yaklaşık olarak 3000 I.U. (600 I.U./mL) insan koagülasyon faktör IX (rDNA) eftrenonakog alfa içerir.

Potens (I.U.), Avrupa Farmakopesinin tek aşamalı pıhtılaşma testi kullanılarak belirlenmektedir. ALPROLIX'in spesifik aktivitesi 55-84 I.U./mg proteindir.

Eftrenonakog alfa (rekombinant insan pıhtılaşma faktörü IX, Fc füzyon proteini (rFIXFc)) 867 amino asit içerir. Hücre kültürü prosesinde, saflaştırma ya da son formülasyonda insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir ekzojen protein ilavesi olmaksızın insan embriyonik böbrek (HEK) hücre hattında rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen yüksek saflıkta bir faktör ürünüdür.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum 0.3 mmol (6.4 mg)/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Toz: liyofilize, beyaz ile kırık beyaz arası toz veya topaklaşmış toz.

Çözücü: berrak, renksiz çözelti.

pH: 6.5 ila 7.5

Ozmolalite: 255 ila 345 mOsm/kg

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALPROLIX, hemofili B (konjenital faktör IX eksikliği) hastalarında kanamanın tedavisinde ve profilaksisinde endikedir.

ALPROLIX, tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Tedavinin izlenmesi

Tedavi süresince, uygulanacak dozun ve tekrarlı enjeksiyonların sıklığına yön vermesi için faktör IX seviyelerinin uygun şekilde tayin edilmesi tavsiye edilmektedir. Her bir hasta farklı yarılanma ömrü ve toparlanma zamanı nedeniyle faktör IX'a yanıtta farklılık gösterebilir. Vücut ağırlığına bağlı doz için az kilolu ya da aşırı kilolu hastalarda ayarlama yapılması gerekebilir. Özellikle majör cerrahi müdahalelerde, yerine koyma tedavisinin pıhtılaşma analizi (plazma faktör IX aktivitesi) ile dikkatli bir şekilde izlenmesi zorunludur.

Hastaların kan örneklerinde faktör IX aktivitesini belirlemek için *in vitro* tromboplastin zamanına dayanan (aPTT) tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanıldığında, plazma faktör IX aktivitesi sonuçları hem aPTT reaktifinin türünden hem de tayinde kullanılan referans standarttan önemli oranda etkilenebilir. Bu özellikle laboratuvar ve/veya tayinde kullanılan reaktifler değiştirilirken önemlidir.

Kaolin bazlı bir aPTT reaktifinin kullanıldığı tek aşamalı pıhtılaşma tayini ile yapılan ölçümler, olasılıkla aktivite düzeyinin olduğundan düşük ölçülmesi ile sonuçlanacaktır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi, faktör IX yetmezliğinin şiddetine, kanamanın yerine ve boyutuna ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör IX ünite sayısı, faktör IX ürünleri için geçerli DSÖ standardına bağlı olan Uluslararası Ünite (I.U.) şeklinde ifade edilmektedir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi ya yüzde (normal insan plazmasına görece) ya da Uluslararası Ünite (plazmadaki faktör IX için Uluslararası Standarta göre) şeklinde ifade edilmektedir.

Bir Uluslararası Ünite (I.U.) rekombinant faktör IX Fc aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki faktör IX'un miktarına eşdeğerdir.

Gerektiğinde uygulanan tedavi

Gereken rekombinant faktör IX Fc dozunun hesaplaması, vücut ağırlığının kg'ı başına 1 Uluslararası Ünite (I.U.) faktör IX'un plazma faktör IX aktivitesini, normal aktivitenin (I.U./dL) %1'i oranında yükselttiği ampirik bulguya dayanmaktadır. Gereken doz, aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmektedir:

Gereken ünite = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör IX artışı (%) (I.U./dL) x {gözlenen iyileşme resiprokali (I.U./dL başına I.U./kg)}

Uygulanacak miktarın ve uygulama sıklığının her zaman bireysel vakadaki klinik etkililiğe göre ayarlanması gerekmektedir. Kanamayı kontrol etmek için tekrarlı doz gerekirse, ALPROLIX'in uzun yarılanma ömrünün göz önünde bulundurulması gerekmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Pik aktiviteye kadar geçen sürenin gecikmesi beklenmemektedir.

Aşağıdaki hemorajik durumlarda faktör IX aktivitesi, karşılık gelen süreler içinde belirtilen plazma aktivitesinin (normalin yüzdesi veya I.U./dL) altına düşmemelidir. Kanama epizotlarında ve cerrahide doz uygulamasına yol göstermesi için Tablo 1 kullanılabilir.

Tablo 1: Kanama epizodu tedavisi ve cerrahi için ALPROLIX doz uygulama kılavuzu

| Kanama derecesi / Cerrahi prosedür tipi | Gerekli olan Faktör IX seviyesi (%) (I.U./dL) | Dozların sıklığı (saat)/ Tedavinin süresi (gün) |
|--|--|--|
| <u>Kanama</u> | | |
| Erken dönemdeki hemartroz, kas kanaması veya ağız kanaması | 20-40 | Ağrının gösterdiği kanama epizodu düzelene ya da iyileşme sağlanana kadar enjeksiyon her 48 saatte bir tekrarlanır. |
| Daha yoğun hemartroz, kas kanaması veya hematoma | 30-60 | Ağrı ya da akut sakatlık düzelene kadar enjeksiyon her 24 ila 48 saatte bir tekrarlanır. |
| Yaşamı tehdit eden kanamalar | 60-100 | Tehdit ortadan kalkana kadar enjeksiyon her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanır. |
| <u>Cerrahi</u> | | |
| Diş çekimi dahil minör cerrahi | 30-60 | İyileşme sağlanana kadar enjeksiyon her 24 saatte bir gerektiği şekilde tekrarlanır ¹ . |
| <u>Majör cerrahi</u> | 80-100 (operasyon öncesi ve sonrası) | Yeterli yara iyileşmesi olana kadar enjeksiyon her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanır, ardından %30 ila %60 faktör IX aktivitesini (I.U./dL) korumak için en az 7 gün daha tedaviye devam edilir. |

¹ Bazı hastalarda ve durumlarda, doz uygulama aralığı 48 saate kadar uzatılabilir. (Farmakokinetik veriler için bkz. Bölüm 5.2.)

Profilaksi

Kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için önerilen başlangıç rejimleri aşağıdaki gibidir:

- Haftada bir 50 I.U./kg, bireysel yanıtı göre doz ayarlanır ya da,
- 10 günde bir 100 I.U./kg, bireysel yanıtı göre doz aralığı ayarlanır. 10 günde bir uygulanan rejim ile iyi kontrol edilen bazı hastalar 14 gün veya daha uzun bir aralık ile tedavi edilebilir.

Profilaksi için önerilen en yüksek doz 100 I.U./kg'dır.

Uygulama şekli:

ALPROLIX, intravenöz kullanım içindir.

Hastanın kendi kendine uygulaması ya da hasta bakıcı tarafından uygulanması söz konusu olduğunda, uygun bir eğitim verilmesi gerekmektedir.

ALPROLIX birkaç dakika içinde intravenöz yolla enjekte edilmelidir. Uygulama hızı, hastanın rahatlık düzeyine göre belirlenir ve 10 mL/dakikayı geçmemelidir.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün rekonstitüsyonuna ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ALPROLIX, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik ALPROLIX çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altı çocuklar için daha yüksek veya daha sık dozlar gerekebilir ve önerilen başlangıç dozu her 7 günde bir 50-60 I.U./kg'dır. 12 yaş ve üzeri ergenler için doz önerisi, erişkinlerdeki ile aynıdır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

Profilaksi için önerilen en yüksek doz 100 I.U./kg'dır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı deneyim mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ALPROLIX, etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleriAşırı duyarlılık

ALPROLIX ile alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkarsa, hastalara bu tıbbi ürünün kullanımını derhal bırakmaları ve hekimleriyle iletişime geçmeleri önerilmelidir. Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Anafilaktik şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

İnhibitörler

İnsan pıhtılaşma faktör IX ürünleri ile tekrarlayan tedavi sonrasında hastalar, uygun biyolojik testler kullanılarak Bethesda Birimi (BU) ile ölçülmesi gereken nötralizan antikorların (inhibitörler) gelişimi bakımından izlenmelidir.

Literatürde, faktör IX inhibitörünün oluşması ve alerjik reaksiyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle, alerjik reaksiyon deneyimleyen hastalar, bir inhibitörün varlığı açısından değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörleri geliştiren hastaların, sonradan tekrar faktör IX yüklemesi ile, artan bir anafilaksi riski altında olabileceğinin belirtilmesi gerekir.

Faktör IX ürünleri ile alerjik reaksiyon riski nedeniyle, tedaviyi yürüten hekimin kararı doğrultusunda, Faktör IX'un ilk uygulamalarının, alerjik reaksiyonlara yönelik uygun tıbbi bakımın sağlanabileceği bir yerde tıbbi gözlem altında gerçekleştirilmesi gerekir.

Tromboembolizm

Faktör IX ürünleri ile tromboembolik komplikasyonların potansiyel riski nedeniyle, karaciğer hastalığı olan hastalara, postoperatif dönemdeki hastalara, yenidoğan infantlara veya trombotik olaylar ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) riski altındaki hastalara bu ürün uygulanırken uygun biyolojik testlerle birlikte, trombotik ve konsumtif koagülopatinin erken belirtileri için klinik gözlem başlatılmalıdır. Bu durumlarda ALPROLIX tedavisinin faydaları, bu komplikasyonların riskine ağır basmalıdır.

Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda, faktör IX ürünleri ile yerine koyma tedavisi kardiyovasküler riski arttırabilir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz damar yolu cihazı (CVAD) gerekli ise, lokal enfeksiyonlar, bakteremi ve kateter yeri trombozunu içeren CVAD ile ilişkili komplikasyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Bu tıbbi ürün her flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez". Birden fazla flakon ile tedavi durumunda, toplam sodyum içeriği dikkate alınmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ALPROLIX ile diğer tıbbi ürünler arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ALPROLIX, açıkça belirtilmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde ALPROLIX ile üreme çalışması yapılmamıştır. Farelerde plasental geçiş çalışması yapılmıştır (bkz. Bölüm 5.3). Kadınlarda hemofili B'nin seyrek görülmesine bağlı olarak, gebelik süresince faktör IX kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör IX gebelik ve emzirme süresinde yalnızca açıkça belirtilmişse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Eftrenonakog alfa'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Eftrenonakog alfa'nın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ALPROLIX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ALPROLIX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir fertilite verisi bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde ALPROLIX ile herhangi bir fertilite çalışması yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALPROLIX'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşırı duyarlılık reaksiyonları veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma hissi, üşüme, yüz kızarıklığı, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüs darlığı, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum) seyrek olarak gözlenmiştir ve bazı durumlarda şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerleyebilir. Bazı vakalarda bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye ilerlemiştir ve faktör IX inhibitörlerinin gelişimi ile zamansal olarak yakın bir ilişki içinde olmuştur (ayrıca bkz. Bölüm 4.4). Faktör IX inhibitörleri ve alerjik reaksiyon öyküsü olan hemofili B hastalarında immün tolerans indüksiyonu teşebbüsü sonrasında nefrotik sendrom bildirilmiştir.

Hemofili B hastaları, faktör IX'a karşı nötralizan antikörler (inhibitörler) geliştirebilirler. Bu tür inhibitörler meydana gelirse, durum kendini yetersiz klinik yanıt olarak gösterecektir. Bu gibi durumlarda uzman bir hemofili merkezi ile irtibata geçilmesi önerilmektedir.

Faktör IX ürünlerinin uygulanmasını takiben, tromboembolik epizotlar açısından potansiyel bir risk bulunmaktadır ve düşük saflıktaki müstahzarlarda risk daha yüksektir. Düşük saflıktaki faktör IX ürünlerinin kullanımı, miyokard infarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner embolizm vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek saflıktaki faktör IX kullanımı tromboembolik komplikasyonlar ile nadiren ilişkilidir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Önceden Tedavi Edilmiş Hastalar (PTP'ler): Faz III klinik çalışmalarda ve bir uzatma çalışmasında toplam 153 şiddetli hemofili B hastasında gözlenmiştir. Advers olaylar, toplam 561 gönüllü-yıl boyunca izlenmiştir. Toplam maruziyet gün sayısı 26,106 olup gönüllü başına medyan maruziyet günü sayısı 165'tir (aralık 1 ila 528).

Önceden Tedavi Edilmemiş Hastalar (PUP'lar): Bir klinik çalışmada şiddetli hemofili B'li toplam 33 hastada gözlenmiştir. Advers olaylar, toplam 57.51 gönüllü-yıl boyunca izlenmiştir. Toplam maruziyet gün sayısı 2.233 olup gönüllü başına medyan maruziyet günü sayısı 76 (aralık 1 ila 137) olmuştur.

Aşağıda sunulan Tablo 2, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre (SOC ve Tercih edilen Terime göre).

Advers reaksiyonların sıklığı řu sisteme göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Tablo, klinik çalışmalarda bildirilen ve pazarlama sonrası kullanımda tanımlanan advers reaksiyonları listelemektedir.

Tablo 2: ALPROLIX için bildirilen advers reaksiyonlar

| Sistem organ sınıfı | Advers reaksiyonlar | Sıklık |
|--|---|--|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Faktör IX inhibisyonu | Yaygın ¹ |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Aşırı duyarlılık Anafilaktik reaksiyon | Yaygın ¹ Bilinmiyor |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | İştah azalması | Yaygın olmayan |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş ağrısı Sersemlik hali Disguzi | Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan |
| Kardiyak hastalıklar | Palpitasyon | Yaygın olmayan |
| Vasküler hastalıklar | Hipotansiyon | Yaygın olmayan |
| Gastrointestinal hastalıklar | Oral parestezi Nefes kokusu | Yaygın Yaygın olmayan |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Obstrüktif üropati Hematüri Renal kolik | Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Enjeksiyon bölgesinde eritem Yorgunluk İnfüzyon bölgesinde ağrı | Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan |

¹ Sıklık PUP çalışmasında görülenlere dayanmaktadır.

Faktör IX inhibisyonu ve aşırı duyarlılık olaylarının her ikisi de Çalışma IV'teki tek bir PUP'da meydana gelmiştir. Seçili advers reaksiyonların tanımına bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Klinik çalışma programı boyunca, Çalışma IV'teki bir hastada (önceden tedavi edilmemiş), aşırı duyarlılıkla ilişkili düşük bir titre faktör IX inhibitörü gelişmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Pazarlama sonrası deneyimde, faktör IX inhibitörü gelişimi ve aşırı duyarlılık (anafilaksi dahil) gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinlerdekine benzer olması beklenmektedir. Çocuklarda güvenlik veri tabanının büyüklüğü ve yaş karakterizasyonu için bkz. Bölüm 5.1.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ALPROLIX'in önerilenden daha yüksek dozlarının etkileri karakterize edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörü IX
ATC kodu: B02BD04

Etki mekanizması

Faktör IX, yaklaşık 55.000 Dalton molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. K vitamini bağımlı bir pıhtılaşma faktörüdür. Faktör IX, intrinsik pıhtılaşma yolağında faktör XIa ile ve ekstrinsik yolda faktör VII/doku faktör kompleksi ile aktive edilir. Aktive edilmiş faktör IX, aktive edilmiş faktör VIII ile birlikte faktör X'u aktive eder. Aktive edilmiş faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşumu gerçekleşir.

Hemofili B, faktör IX seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan cinsiyete bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma bozukluğudur ve kendiliğinden veya kaza ya da cerrahi travmalar sonucunda eklemelerde, kaslarda veya iç organlarda kanamaya neden olur. Replasman tedavisi ile plazma faktör IX seviyeleri artar ve böylelikle faktör eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi ve kanama eğilimlerinin düzeltilmesi sağlanır.

ALPROLIX (eftrenonakog alfa), insan immünoglobülini G1'in Fc domenine kovalent olarak bağlı insan pıhtılaşma faktörü IX'dan oluşan uzun etkili, tamamen rekombinant bir füzyon proteinidir ve rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

İnsan immünoglobülini G1'in Fc bölgesi, neonatal Fc reseptörüne bağlanır. Bu reseptör yaşam süresince ekspres edilir ve bu immünoglobulinleri dolaşıma geri döndürerek bu proteinleri lizozomal degradasyondan koruyan doğal bir yolağın parçasıdır; bu da proteinlerin yarı ömürlerinin uzaması ile sonuçlanır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ALPROLIX'in güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetik özellikleri, iki çok uluslu, açık etiketli önceden tedavi edilmiş hastalarda (PTP'ler) yapılan pivotal çalışmada değerlendirilmiştir: Çalışma I olarak anılan erişkinlerde ve ergenlerde bir faz 3 çalışma ve Çalışma II olarak anılan bir faz 3 pediatrik çalışma (bkz. Pediatrik popülasyon). ALPROLIX'in güvenliliği ve etkililiği, şiddetli hemofili B'li önceden tedavi edilmemiş hastalarda (PUP'lar) da değerlendirilmiştir (Çalışma IV), bkz. Pediatrik popülasyon.

Çalışma I'de 2 profilaktik tedavi rejiminin (50 I.U. (kg dozlama ile sabit haftalık aralık ve her 10 günde bir başlayan 100 I.U./kg ile bireyselleştirilmiş aralık) etkililiği, gerektiğinde uygulanan tedavi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya şiddetli hemofili B'si (\leq %2 endojen FIX aktivitesi) olan, önceden tedavi edilmiş toplam 123 erkek hasta kaydedilmiştir (12-71 yaş). Bütün hastalara ALPROLIX tedavisi uygulanmıştır ve 77 haftaya kadar takip edilmişlerdir. Çalışma I'i tamamlayan 123 gönüllüden 93'ü, 6.5 yıl medyan toplam takip süresi ile Çalışma III'e (uzatma çalışması) kaydedilmiştir.

Ek olarak, Yıllık Kanama Oranları (ABR), farklı faktör konsantrasyonları arasında ve farklı klinik çalışmalar arasında benzer değildir

Sabit haftalık ve bireyselleştirilmiş aralıklarda profilaksi

Çalışma I'de sabit haftalık tedavi kolundaki gönüllüler için medyan haftalık doz 45.17 I.U./kg olmuştur (çeyrek değerler genişliği (IQR) 38.1-53.7). Etkililik için değerlendirilebilir gönüllülerde karşılık gelen medyan ABR 2.95'tir (IQR: 1.01-4.35) ve Çalışma III (1.85 (IQR: 0.76-4.0)) boyunca benzer kalmıştır. Gönüllülerin Çalışma III'te spontan eklem kanaması medyan 0.38 (IQR: 0.00-1.43) olmuştur.

Çalışma I'de bireyselleştirilmiş aralıklı tedavi kolundaki gönüllüler için medyan dozlama aralığı 12.53 gün (IQR: 10.4-13.4) olmuştur. Karşılık gelen medyan ABR 1.38 (IQR: 0.00-3.43) olmuştur ve Çalışma III (1.85 (IQR: 0.76-4.00)) boyunca benzer kalmıştır.

Her iki profilaktik tedavi rejimi için Çalışma I ile karşılaştırıldığında Çalışma III'te (uzatma çalışması) dozlama aralıkları ve faktör konsumpsiyonu benzer kalmıştır.

Bireyselleştirilmiş profilaksi sırasında gönüllülerin %42'sinde ve haftalık profilaksi sırasında gönüllülerin %23'ünde kanama epizotları yaşanmamıştır. Bireyselleştirilmiş aralık profilaksisindeki başlangıçta ≥ 1 hedef eklemi olan gönüllülerin oranı haftalık profilaksiden daha düşük olmuştur (sırasıyla %27.6 ve %57.1).

Kanama tedavisi

Çalışma I sırasında gözlenen 636 kanama olayının %90.4'ü 1 enjeksiyon ile ve toplamda %97.3'ü 2 veya daha az enjeksiyon ile kontrol edilmiştir. Bir kanama epizodunu tedavi etmek için enjeksiyon başına medyan ortalama doz 46.07 (IQR: 32.86-57.03) I.U./kg olmuştur. Bir kanama epizodunu tedavi etmek için medyan toplam doz, haftalık profilaksi kolunda 51.47 I.U./kg (IQR: 35.21-61.73), bireyselleştirilmiş aralık profilaksi kolunda 49.62 I.U./kg (IQR: 35.71-94.82) ve gerektiğinde uygulanan tedavi kolunda 46.58 I.U./kg (IQR: 33.33-59.41) olmuştur.

Perioperatif tedavi (cerrahi profilaksi)

Çalışma I'de ve Çalışma III'te toplam 35 majör cerrahi prosedür gerçekleştirilmiştir ve 22 gönüllü (21 erişkin ve ergen, 12 yaşın altında 1 pediatrik hasta) değerlendirilmiştir. 35 majör cerrahinin 28'i (%80.0) operasyon sırasında hemostazı korumak için tek bir pre-operatif doz gerektirmiştir. Operasyon sırasında hemostazı korumak için enjeksiyon başına medyan ortalama doz 94.7 I.U./kg olmuştur (aralık: 49 ila 152 I.U./kg). Operasyon günü toplam doz 49'dan 341 I.U./kg'a değişiklik göstermiştir ve 14 günlük perioperatif dönemde toplam doz 60 ila 1947 I.U./kg aralığında olmuştur.

Hemostatik yanıt, majör cerrahinin %100'ünde mükemmel veya iyi olarak değerlendirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Çalışma II'ye şiddetli hemofili B'si (\leq %2 endojen FIX aktivitesi) olan, daha önce tedavi edilmiş toplam 30 erkek pediyatrik hasta kaydedilmiştir. Hastalar 12 yaşın altındadır (15'i 6 yaşından küçük ve 15'i 6 ila 12 yaş arasında). Tüm hastalar ALPROLIX tedavisi almış ve 52 haftaya kadar takip edilmiştir.

30 hastanın tamamı her 7 günde bir 50-60 I.U./kg'dan başlayarak, maksimum 100 I.U./kg'a doz ayarlaması yapılarak ve doz aralığı minimum haftada bir ve maksimum haftada iki olacak şekilde profilaktik doz rejiminde ALPROLIX ile tedavi edilmiştir. Çalışma II'yi tamamlayan 30 hastadan 27'si, Çalışma III'e (uzatma çalışması) kaydedilmiştir. Çalışma II+III'de medyan zaman 2.88 yıl ve medyan maruziyet gün sayısı 166 olmuştur.

Çalışma IV'e, şiddetli hemofili B'li (\leq %2 endojen FIX aktivitesi) önceden tedavi edilmemiş 33 pediyatrik hasta (PUP'lar) kaydedilmiştir. Kayıt sırasındaki medyan yaş 0.6 yıldır (aralık 0.08 ila 2 yıl); gönüllülerin %78.8'i 1 yaşından küçüktür. ALPROLIX tedavisinde genel medyan hafta sayısı 83.01 (aralık 6.7 ila 226.7 hafta) ve genel medyan maruziyet günü sayısı 76 gündür (aralık 1 ila 137 gün).

Bireyselleştirilmiş profilaksi rejimi

Çalışma II'de medyan ortalama haftalık ALPROLIX dozu, 6 yaşından küçük gönüllüler için 59.40 I.U./kg (çeyrek değerler genişliği, 52.95 ila 64.78 I.U./kg) ve 6 ila 12 yaş arasındaki gönüllüler için 57.78 I.U./kg (çeyrek değerler genişliği, 51.67 ila 65.01 I.U./kg) olmuştur. Medyan doz uygulama aralığı toplamı 6.99 gün (çeyrek değerler genişliği, 6.94 ila 7.03) olup yaş kohortları arasında medyan uygulama aralığı bakımından bir fark görülmemiştir. Reçete edilen son dozu her 5 günde bir 100 I.U./kg olan bir hasta dışında kalan 29 hastanın reçete edilen son dozu her 7 günde bir 70 I.U./kg'a kadar ulaşmıştır. Pediyatrik gönüllülerin %33'ünde kanama epizotları deneyimlenmemiştir. Çalışma II ile kıyaslandığında Çalışma III'te uygulama aralıkları ve faktör tüketimi benzer kalmıştır.

Çalışma II'de etkililik bakımından değerlendirilebilir 12 yaşın altındaki gönüllülerde medyan yıllık kanama oranları 1.97 (çeyrek değerler genişliği 0.00 ila 3.13) olmuştur ve Çalışma III (uzatma çalışması) boyunca benzer kalmıştır.

PUP'larda (Çalışma IV) medyan haftalık ALPROLIX dozu 57.96 IU/kg (çeyrek değerler genişliği 52.45 ila 65.06 IU/kg) ve medyan ortalama doz aralığı 7 gün olmuştur (çeyrek değerler genişliği 6.95 ila 7.12 gün). Dozlama aralıkları ve faktör tüketimi, Çalışma II ve III ile karşılaştırıldığında Çalışma IV'te benzer kalmıştır. Profilaktik tedavi alan PUP'lar için, gönüllülerin 8'i (%28.6) kanama epizodu yaşamamıştır. Profilaktik tedavi rejimindeki gönüllüler için genel medyan ABR 1.24'tür (çeyrek değerler genişliği 0.0 ila 2.49).

Kanama epizotlarının tedavisi:

Çalışma II sırasında gözlenen 60 kanama olayının %75'i 1 enjeksiyon ile ve kanama epizotlarının toplam %91.7'si 2 veya daha az enjeksiyon ile kontrol edilmiştir. Bir kanama epizodunu tedavi etmek için enjeksiyon başına medyan ortalama doz 63.51 (çeyrek değerler genişliği, 48.92 ila 99.44) I.U./kg olmuştur. Bir kanama epizodunu tedavi etmek için medyan toplam doz, 68.22 I.U./kg (çeyrek değerler genişliği, 50.89 ila 126.19) olmuştur.

Çalışma IV'te profilaktik tedavi alan PUP'larda gözlemlenen 58 kanama olayının %87.9'u 1 enjeksiyonla kontrol edilirken kanama epizotlarının %96.6'sı 2 veya daha az enjeksiyonla kontrol edilmiştir. Bir kanama epizodunu tedavi etmek için enjeksiyon başına medyan ortalama doz 71.92 IU/kg olmuştur (çeyrek değerler genişliği 52.45 ila 100.81 IU/kg). Bir kanama epizodunu tedavi etmek için medyan toplam doz 78.74 IU/kg'dır (çeyrek değerler genişliği 53.57 ila 104.90 IU/kg).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ALPROLIX ile tüm farmakokinetik çalışmalar, daha önce tedavi edilmiş şiddetli hemofili B hastalarında gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde sunulan veriler, faktör IX plazma standartları karşısında kalibre edilen silika bazlı bir aPTT reaktifiyle tek aşamalı pıhtılaşma testiyle elde edilmiştir.

Farmakokinetik özellikler, ALPROLIX (rFIXFc) kullanan 22 gönüllüde (≥ 19 yaş) değerlendirilmiştir. En az 120 saatlik (5 gün) bir arınma periyodunu takiben, gönüllülere 50 I.U./kg'lık tek bir doz verilmiştir. Farmakokinetik örnekleri, dozdan önce ve ardından dozdan sonraki 240 saate (10 gün) kadar 11 zaman noktasında toplanmıştır. ALPROLIX'in 50 I.U./kg dozundan sonra kompartmantal olmayan analizin farmakokinetik parametreleri Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: ALPROLIX (50 I.U./kg doz) farmakokinetik parametreleri

| Farmakokinetik parametreler ¹ | ALPROLIX (%95 GA) |
|--|-------------------------|
| | N=22 |
| Artımlı Geri Kazanım (I.U./dL / I.U./kg) | 0.92 (0.77-1.10) |
| EAA/Doz (I.U./kg başına I.U.*s/dL) | 31.58 (28.46-35.05) |
| C _{maks} (I.U./dL) | 46.10 (38.56-55.11) |
| KL (mL/s/kg) | 3.17 (2.85-3.51) |
| t _{1/2} (s) | 77.60 (70.05-85.95) |
| t _{1/2α} (s) ² | 5.03 (3.20-7.89) |
| t _{1/2β} (s) ² | 82.12 (71.39-94.46) |
| OKS (s) | 95.82 (88.44-106.21) |
| V _{ss} (mL/kg) | 303.4 (275.1-334.6) |
| %1'kadar Zaman (gün) ² | 11.22 (10.20-12.35) |

¹ Farmakokinetik parametreler Geometrik Ortalama'da (%95 GA) verilmektedir.

² Bu farmakokinetik parametreler kompartmantal analizden elde edilmiştir

Kısaltmalar: GA = güven aralığı; C_{maks}= maksimum aktivite; EAA = FIX aktivitesi zaman eğrisi altındaki alan; t_{1/2} = terminal yarılanma ömrü; t_{1/2α} = dağılım yarılanma ömrü; t_{1/2β} = eliminasyon yarılanma ömrü; KL = klerens; V_{ss} = kararlı durumda dağılım hacmi; OKS = ortalama kalma süresi.

Emilim:

Emilim ALPROLIX için geçerli değildir, sadece IV olarak uygulanmaktadır.

Dağılım:

Üç klinik çalışmada (faz 1/2a çalışmada 12 gönüllü, Çalışma I'de 123 gönüllü ve Çalışma II'de 26 gönüllü) ağırlıkları 12.5 kg ila 186.7 kg arasında değişen her yaştan (2-76 yaş) 161 gönüllüden FIX aktivitesi verilerine dayanarak bir popülasyon farmakokinetik modeli geliştirilmiştir. 70 kg'lık tipik bir yetişkin için kararlı durum dağılım hacmi 194.8 dL'dir. Şiddetli hemofili B hastalarında ALPROLIX'in tek bir dozunu takiben gözlenen ortalama (SS) aktivite-zaman profili aşağıda gösterilmektedir (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: 12 yaş hastalarda ALPROLIX'in (rFIXFc) tek bir dozundan sonra Gözlenen Ortalama (SS) FIX aktivitesi [I.U./dL]¹

| Doz (I.U./kg) | 10 d | 1 s | 3 s | 6 s | 24 s | 48 s | 96 s | 144 s | 168 s | 192 s | 240 s | 288 s |
|------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| 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) | MD |
| 100 | 112 (24) | MD | 77.1 (12.8) | MD | 36.7 (8.0) | 21.8 (4.8) | 10.1 (2.6) | MD | 4.81 (1.67) | MD | 2.86 (0.98) | 2.30 (0.94) |

¹ Bkz. bölüm 4.2; MD: Mevcut değil

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü (82 saat), hayvan modellerinde neonatal Fc reseptör döngü yolaklarının aracılık ettiğinin gösterildiği Fc bölgesinden etkilenmektedir.

70 kg'lık tipik bir erişkin için klerens tahmini 2.30 dL/s'dir

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Çalışma I'de ergenler için (dozdan önce farmakokinetik örnekleme yapılmış, ardından dozdan sonra 336 saate [14 gün] kadar çoklu zaman noktalarında değerlendirme yapılmıştır) ve çalışma II'de çocuklar için (dozdan önce farmakokinetik örnekleme yapılmış, ardından dozdan sonra 168 saate [7 gün] kadar 7 zaman noktasında değerlendirme yapılmıştır) için ALPROLIX'in farmakokinetik parametreleri belirlenmiştir. Tablo 5'te 18 yaşın altındaki 35 gönüllünün pediyatrik verilerinden hesaplanan farmakokinetik parametreler sunulmaktadır.

Tablo 5: Yaş Kategorisine göre ALPROLIX'in (rFIXFc) Farmakokinetik Parametrelerinin Karşılaştırması

| PK Parametreleri ¹ | Çalışma II | | Çalışma I |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | <6 yaş (2, 4) | 6 ila <12 yaş (6, 10) | 12 ila <18 yaş (12, 17) |
| | N = 11 | N = 13 | N = 11 |
| IR (I.U./kg başına I.U./dL) | 0.5989 (0.5152, 0.6752) | 0.7170 (0.6115, 0.8407) | 0.8470 (0.6767, 1.0600) |
| EAA/Doz (I.U./kg başına I.U.*s/dL) | 22.71 (20.32, 25.38) | 28.53 (24.47, 33.27) | 29.50 (25.13, 34.63) |
| t_{1/2} (s) | 66.49 (55.86, 79.14) | 70.34 (60.95, 81.17) | 82.22 (72.30, 93.50) |
| OKS (s) | 83.65 (71.76, 97.51) | 82.46 (72.65, 93.60) | 93.46 (81.77, 106.81) |
| KL (mL/s/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 Kompartmantal olmayan analizden elde edilen PK parametreleri Geometrik Ortalama (%95 GA) olarak verilmektedir

Kısaltmalar: GA = güven aralığı; IR = artımlı geri kazanım; EAA = FIX aktivitesi zaman eğrisi altındaki alan; t_{1/2} = terminal yarılanma ömrü; OKS = ortalama kalma süresi; KL = klerens; V_{ss} = kararlı durumda dağılım hacmi

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler, tavşanlarda trombojenisite (Wessler stasis model) ve sıçanlar ve maymunlarda tekrarlı doz toksisitesi (lokal toksisite, erkek üreme organları ve elektrokardiyografik parametreleri kapsayan) çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. Genotoksisite, karsinojenisite, üreme toksisitesi ve embriyofetal gelişimi araştıran çalışmalar yapılmamıştır. Plasental transfer çalışmasında, farelerde eftrenonakof alfanın (rFIXFc) plasentayı küçük miktarlarda geçtiği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sükroz

Histidin

Mannitol

Polisorbat 20

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

Çözücü

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Bazı enjeksiyon ekipmanlarının iç yüzeyine pıhtılaşma faktörü IX'un adsorpsiyonunun sonucu olarak tedavi başarısız olabileceğinden sadece verilen infüzyon seti kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

4 yıl

Raf ömrü boyunca ürün, oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) yalnızca bir kez 6 ayı geçmeyen bir süre için saklanabilir. Ürünün buzdolabından çıkarıldığı tarih kutu üzerine kaydedilmelidir. Oda sıcaklığında saklandıktan sonra ürün buzdolabına geri konulmamalıdır. Flakon üzerinde yazan son kullanma tarihinden sonra veya karton kutu buzdolabından çıkarıldıktan 6 ay sonra (hangisi daha erken ise) kullanmayınız.

Rekonstitüsyon sonrası

Oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) saklandığında 6 saate kadar kimyasal ve fiziksel stabilitesi gösterilmiştir. Rekonstitüsyondan sonra, eğer 6 saat içinde kullanılmazsa ürün atılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım için saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Ürünü doğrudan güneş ışığından koruyunuz.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Flakonu ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün rekonstitüsyonundan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj;

- klorobütül kauçuk tıpalı 1 adet tip 1 cam flakon içinde toz
- bromobütül kauçuk piston tıpalı kullanıma hazır tip 1 cam enjektör içinde 5 mL çözücü
- 1 adet piston çubuğu

- rekonstitüsyon için 1 adet steril flakon adaptörü
 - 1 adet steril infüzyon seti
 - alkollü mendil
 - flaster
 - gazlı bez
- çermektedir.

Tek kullanımlık 1 flakon ve 1 kullanıma hazır enjektörlük ambalaj büyüklüğü

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flakondaki enjeksiyonluk toz, rekonstitüsyon için steril flakon adaptörü kullanılarak kullanıma hazır enjektörde bulunan çözücü (sodyum klorür çözeltisi) ile rekonstitüye edilmelidir.

Tüm toz çözülene kadar flakon hafifçe ve dairesel hareketlerle döndürülmelidir.

Rekonstitüye çözeltili, berrak ila hafif opalesan-ve renksiz olmalıdır. Rekonstitüye tıbbi ürün uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından gözle incelenmelidir. Bulanık olan ya da tortu içeren çözeltileri kullanmayınız.

Bu ürün tek kullanımlıktır.

Hazırlama ve Uygulama Talimatları

ALPROLIX'in hazırlanma ve uygulanma prosedürü aşağıda tanımlanmaktadır.

ALPROLIX; enjeksiyonluk toz, kullanıma hazır enjektörde temin edilen çözücü ile çözüldükten sonra intravenöz (IV) enjeksiyon ile uygulanır. ALPROLIX ambalajı şunları içerir:



- A) 1 adet toz içeren flakon
- B) Kullanıma hazır enjektör içinde 5 mL çözücü
- C) 1 adet piston çubuğu
- D) 1 adet flakon adaptörü
- E) 1 adet infüzyon seti
- F) 2 adet alkollü mendil
- G) 2 adet flaster
- H) 1 adet gazlı bez

ALPROLIX, enjeksiyonluk veya infüzyonluk diğer çözeltilerle karıştırılmamalıdır.

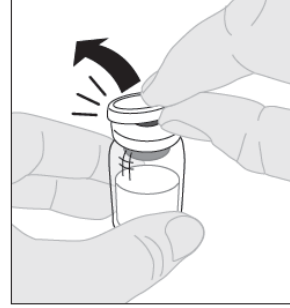
Ambalajı açmadan önce ellerinizi yıkayın.

Hazırlama:

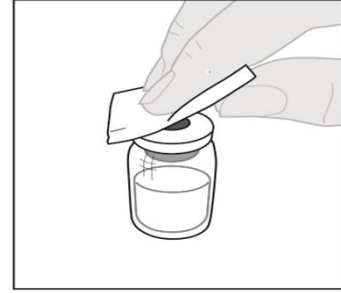
1. Doğru ilacı içerdiğinden emin olmak için paketin adını ve dozunu kontrol ediniz. ALPROLIX kutusu üzerindeki son kullanma tarihini kontrol ediniz. Son kullanma tarihi geçmiş ise ürünü kullanmayınız.

2. Eğer ALPROLIX buzdolabında saklanmış ise ALPROLIX flakonunun (A) ve çözücü içeren enjektörün (B) kullanmadan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz. Harici ısı kullanmayınız.

3. Flakonu temiz bir yüzey üzerine koyunuz. Plastik geçme kapağı ALPROLIX flakonundan çıkarınız.

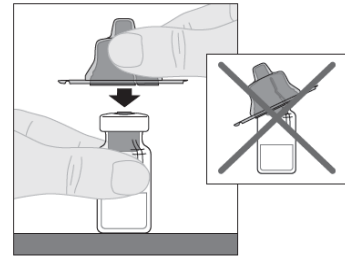


4. Flakonun üst kısmını, pakette verilen alkollü bezlerden (F) biriyle siliniz ve kurumaya bırakınız. Silindikten sonra flakonun üst kısmına dokunmayınız ya da başka herhangi bir şeyin dokunmasına izin vermeyiniz.

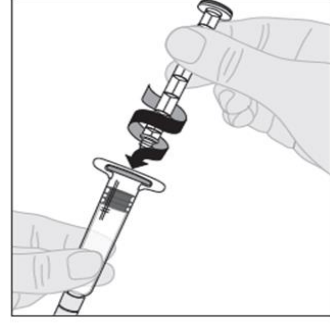


5. Şeffaf plastik flakon adaptöründen koruyucu kağıdı (D) çıkarınız. Adaptörü koruyucu yuvasından çıkarmayınız. Flakon adaptörü paketinin iç kısmına dokunmayınız.

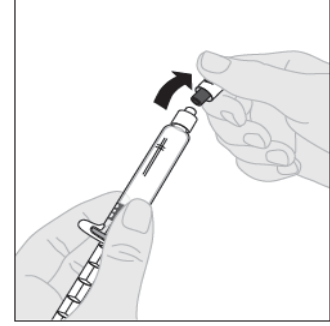
6. Flakonu düz bir yüzeye yerleştiriniz. Flakon adaptörünü koruyucu yuvasından tutarak flakonun üstüne düz bir şekilde yerleştiriniz. Adaptörü, flakon tıpasını delen adaptörün sivri ucu ile flakonun üst kısmına oturana kadar aşağı doğru sertçe bastırınız.



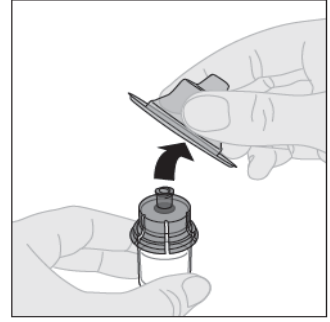
7. Piston çubuğunun (C) ucunu, enjektör pistonundaki açıklığa sokarak piston çubuğunu çözücü enjektörüne takınız. Piston çubuğunu, enjektör pistonuna sağlam bir şekilde oturana kadar saat yönünde çeviriniz.



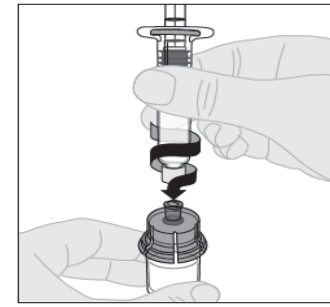
8. Beyaz, emniyet kilitli plastik kapağı, kopana kadar delikli kapaktan eğip çözücü enjektöründen kırarak çıkarınız. Kapağı düz bir yüzey üzerine baş aşağı koyarak elinizden bırakınız. Kapağın iç kısmına ya da enjektör ucuna dokunmayınız.



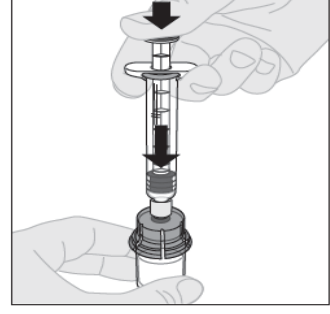
9. Koruyucu yuvayı adaptörden çıkarınız ve atınız.



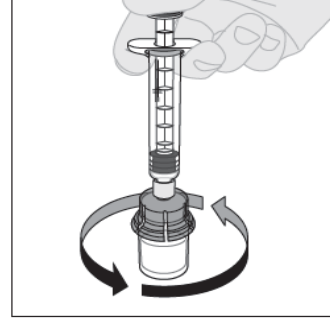
10. Enjektörün ucunu adaptör girişine yerleştirerek çözücü enjektörünü flakon adaptörüne takınız. Sertçe itiniz ve sağlam bir şekilde takılana kadar enjektörü saat yönünde döndürünüz.



11. Çözücünün tamamını ALPROLIX flakonuna enjekte etmek için piston çubuğunu yavaşça aşağıya doğru bastırınız.

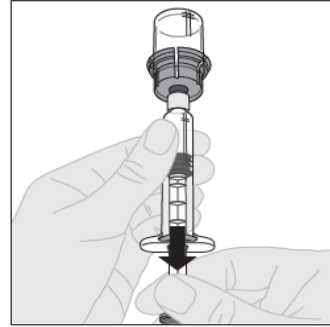


12. Enjektör hala adaptöre bağlı ve piston çubuğu basılı haldeyken, toz çözülene kadar flakonun hafifçe ve dairesel hareketlerle döndürünüz. Çalkalamayınız.



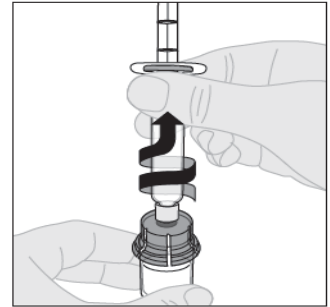
13. Nihai çözelti, uygulanmadan önce incelenmelidir. Çözelti berrak ila hafif opalesan ve renksiz olmalıdır. Bulanık ise veya gözle görülebilir partiküller içeriyorsa çözeltiyi kullanmayınız.

14. Enjektörün piston çubuğunun tamamen basılı olduğundan emin olduktan sonra flakonun baş aşağı çeviriniz. Çözeltinin tamamını flakon adaptöründen enjektöre çekmek için piston çubuğunu yavaşça çekiniz.



Not: Eğer her enjeksiyonda bir ALPROLIX flakonundan daha fazla kullanıyorsanız her flakon, önceki basamaklara (basamaklar 1 ila 13) göre ayrı ayrı hazırlanmalıdır ve flakon adaptörü yerinde bırakılarak çözücü şırıngası çıkarılmalıdır. Ayrı flakonların her biri için hazırlanan içeriğin çekilmesi için tek bir büyük luer kilitli enjektör kullanılabilir.

15. Enjektörü flakon adaptöründen hafifçe çekerek ve flakonun saat yönünün tersine çevirerek çıkarınız.



16. Flakonun ve adaptörünü atınız.

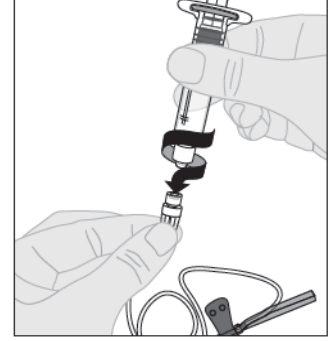
Not: Eğer çözelti hemen kullanılmayacaksa enjektör kapağı dikkatle enjektör ucuna geri takılmalıdır. Enjektör ucuna veya kapağının iç kısmına dokunmayınız.

Hazırlama sonrasında ALPROLIX, uygulanmadan önce oda sıcaklığında 6 saate kadar saklanabilir. Bu süre sonunda hazırlanan ALPROLIX atılmalıdır. Doğrudan güneş ışığından koruyunuz.

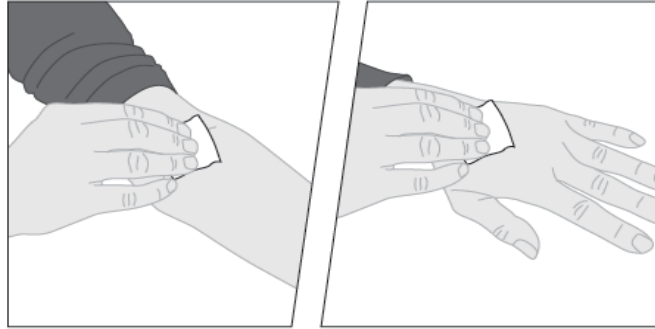
Uygulama (İntravenöz Enjeksiyon):

ALPROLIX, bu ambalaj ile sağlanan infüzyon seti (E) kullanılarak uygulanmalıdır.

1. İnfüzyon setinin paketini açınız ve tüpün ucundaki kapağı çıkarınız. İçinde hazırlanan ALPROLIX çözeltisi bulunan enjektörü, infüzyon setinin tüpünün ucuna, saat yönünde çevirerek takınız.



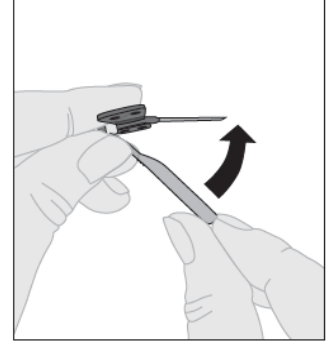
2. Eğer gerekirse turnike yapınız ve pakette verilen diğer alkollü bez ile deriyi iyice silerek enjeksiyon bölgesini hazırlayınız.



3. İnfüzyon setinin tüpünde hava varsa, sıvı infüzyon seti iğnesine ulaşana kadar piston çubuğuna yavaşça bastırarak havayı çıkarınız. Çözeltiyi iğnenin içinden geçirmeyiniz. Şeffaf plastik koruyucu kapağı iğneden çıkarınız.

4. İnfüzyon setinin iğnesini, doktorunuzun veya hemşirenizin gösterdiği gibi bir damara batırınız ve turnikeyi çıkarınız. Tercih ediyorsanız iğnenin plastik kanatlarını enjeksiyon bölgesinde tutmak için pakette verilen flasterlerden (G) birini kullanabilirsiniz. Hazırlanan çözelti birkaç dakika boyunca intravenöz yolla enjekte edilmelidir. Doktorunuz sizin için daha rahat hale getirmek amacıyla önerilen enjeksiyon hızını değiştirebilir.

5. Enjeksiyonu tamamladıktan ve iğneyi çıkardıktan sonra iğne koruyucusunu katlamamız ve iğne üzerine geçirmemiz gerekir.



6. Lütfen kullanılmış iğneyi, varsa kullanılmamış çözeltiyi, enjektörü ve boş flakonu uygun bir tıbbi atık kutusu içinde güvenli bir şekilde atınız çünkü bu materyaller, doğru şekilde atılmadığında, başkalarına zarar verebilir. Ekipmanı tekrar kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Proceutica İlaç Pazarlama ve Danışmanlık A.Ş.
Huzur Mah. Metin Oktay Cad.
Nurol Life Blok No:3 İç Kapı No: 49
34396 Sarıyer/İstanbul
Tel : +90 212 843 47 44
Faks : +90 212 843 47 45

8. RUHSAT NUMARASI

2022/371

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ