

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

ALPROLIX 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPROLIX 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contiene approssimativamente 250 UI (50 UI/mL) di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa, dopo la ricostituzione.

ALPROLIX 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contiene approssimativamente 500 UI (100 UI/mL) di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa, dopo la ricostituzione.

ALPROLIX 1.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contiene approssimativamente 1000 UI (200 UI/mL) di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa, dopo la ricostituzione.

ALPROLIX 2.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contiene approssimativamente 2000 UI (400 UI/mL) di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa, dopo la ricostituzione.

ALPROLIX 3.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa.

ALPROLIX contiene approssimativamente 3000 UI (600 UI/mL) di fattore IX della coagulazione umano (rDNA), eftrenonacog alfa, dopo la ricostituzione.

Il titolo (UI) è determinato mediante il test di coagulazione “one-stage” della Farmacopea Europea. L’attività specifica di ALPROLIX è 55-84 UI/mg di proteina.

Eftrenonacog alfa (proteina di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione umano ricombinante legato al dominio Fc (rFIXFc)) ha 867 aminoacidi. È un medicinale a base di fattore ad alto grado di purezza prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea di cellule embrionali renali umane (*human embryonic kidney*, HEK) senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale.

Eccipiente con effetti noti

0,3 mmol (6,4 mg) di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere o massa liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione da limpida a incolore.

pH: da 6,5 a 7,5

Osmolalità: da 255 a 345 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia B (deficit congenito di fattore IX).

ALPROLIX può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento è consigliabile effettuare un'ideale determinazione dei livelli di fattore IX per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le iniezioni. I singoli pazienti possono mostrare una risposta variabile al fattore IX, presentando differenti emivite e differenti livelli di recupero. Nei pazienti sottopeso o sovrappeso può essere necessario modificare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo dell'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore IX).

Quando si usa un test di coagulazione “one-stage” *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore IX nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività plasmatica del fattore IX possono essere alterati in misura significativa sia dal tipo di reagente aPTT sia dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Questo aspetto è di particolare importanza quando si cambia il laboratorio e/o il reagente utilizzato nel test.

Le misurazioni condotte con un test di coagulazione “one-stage” e un reagente aPTT a base di caolino porteranno probabilmente a una sottostima del livello di attività.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità della carenza di fattore IX, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore IX da somministrare è espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard OMS attualmente vigente per i medicinali a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa in percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore IX plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore IX Fc ricombinante equivale alla quantità di fattore IX contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore IX Fc ricombinante è basato sulla valutazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX nel plasma del 1% dell'attività normale (UI/dL). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) × aumento desiderato del fattore IX (%) (UI/dL) × {reciproco del recupero osservato (UI/kg per UI/dL)}

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nello specifico caso. Se è necessario ripetere la dose per controllare l'emorragia, deve essere tenuta in considerazione l'emivita prolungata di ALPROLIX (vedere paragrafo 5.2). Non si prevede un ritardo nel raggiungimento della massima attività.

Qualora si verificano i seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore IX non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o in UI/dL) nel periodo corrispondente. La tabella 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio in caso di episodi emorragici e di interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida al dosaggio di ALPROLIX per il trattamento degli episodi emorragici e negli interventi chirurgici

Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di fattore IX richiesto (%) (UI/dL)	Frequenza delle dosi (ore)/durata della terapia (giorni)
<u>Emorragia</u>		
Ematrosi in fase iniziale, emorragia muscolare o emorragia del cavo orale	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 48 ore fino a che l'episodio emorragico, a cessazione del dolore, sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 24-48 ore fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie pericolose per la vita	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore finché il paziente non è fuori pericolo.
<u>Interventi chirurgici</u>		
Intervento chirurgico minore, estrazioni dentarie incluse	30-60	Ripetere l'iniezione dopo 24 ore, secondo necessità, fino a guarigione ¹ .
<u>Intervento chirurgico maggiore</u>	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore, secondo necessità, fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere un'attività del fattore IX compresa tra il 30% e il 60% (UI/dL).

¹ In alcuni pazienti e in determinate circostanze, l'intervallo di somministrazione può essere prolungato fino a 48 ore (per i dati farmacocinetici vedere paragrafo 5.2).

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine, il regime iniziale raccomandato è di:

- 50 UI/kg una volta alla settimana, regolando la dose in base alla risposta individuale, oppure
- 100 UI/kg una volta ogni 10 giorni, regolando l'intervallo in base alla risposta individuale. Alcuni pazienti ben controllati con un regime di una volta ogni 10 giorni possono eventualmente essere trattati con un intervallo di 14 giorni o più.

La dose massima raccomandata per la profilassi è di 100 UI/kg.

Popolazione anziana

L'esperienza è limitata nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi più elevate o più frequenti e la dose iniziale raccomandata è di 50-60 UI/kg ogni 7 giorni. Per gli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni posologiche previste per gli adulti. Vedere paragrafi 5.1 e 5.2.

La dose massima raccomandata per la profilassi è di 100 UI/kg.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

In caso di auto-somministrazione o somministrazione da parte di coloro che si prendono cura dei pazienti è necessaria una adeguata formazione.

ALPROLIX deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. La velocità di somministrazione deve tener conto della condizione di benessere del paziente e non deve superare 10 mL/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Con ALPROLIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere avvisati che, in caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock anafilattico devono essere instaurate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori

Dopo un trattamento ripetuto con medicinali a base di fattore IX della coagulazione umano, i pazienti devono essere monitorati in merito alla comparsa di anticorpi neutralizzanti (inibitori), da quantificare in Unità Bethesda (UB) mediante appropriati test biologici.

In letteratura sono stati descritti casi che mostrano una correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere ricercata la presenza di un inibitore. Si ricordi che i pazienti con inibitori del fattore IX possono presentare un rischio aumentato di anafilassi alla somministrazione successiva di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche ai medicinali a base di fattore IX, le prime somministrazioni di fattore IX devono essere effettuate, in base al giudizio del medico, sotto osservazione medica in una struttura in grado di fornire le cure mediche necessarie in caso di reazione allergica.

Tromboembolia

A causa del potenziale rischio di complicanze trombotiche con i medicinali a base di fattore IX, la sorveglianza clinica in merito ai segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo deve essere iniziata con appropriati test biologici quando si somministra il medicinale a pazienti con malattia epatica,

pazienti nel post-operatorio, neonati o pazienti a rischio di fenomeni trombotici o coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il beneficio del trattamento con ALPROLIX in queste situazioni deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicanze.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con medicinali a base di fattore IX può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*Central Venous Access Device*, CVAD) deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti sia i bambini.

Considerazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cio è essenzialmente “senza sodio”. In caso di trattamento con più flaconcini, si deve prendere in considerazione il contenuto totale di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni di ALPROLIX con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con ALPROLIX. Nel topo è stato effettuato uno studio di trasferimento placentare (vedere paragrafo 5.3). Data la scarsa incidenza dell'emofilia B nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza in merito all'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, il fattore IX deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se espressamente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali con ALPROLIX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ALPROLIX non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede d'infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, sensazione di costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi severa (shock incluso). In alcuni casi, queste reazioni sono progredite fino all'anafilassi severa e si sono manifestate in

stretta correlazione temporale con la comparsa di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica dopo il tentativo di induzione di tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazione allergica.

I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore IX. In tal caso, la presenza di inibitori si manifesta come risposta clinica insufficiente. Per questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per la cura dell'emofilia.

Esiste un rischio potenziale di episodi tromboembolici dopo somministrazione di medicinali a base di fattore IX e tale rischio è maggiore per i preparati a basso grado di purezza. L'uso di medicinali a base di fattore IX a basso grado di purezza è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di medicinali a base di fattore IX ad alto grado di purezza è raramente associato a complicanze tromboemboliche.

Tabella delle reazioni avverse

Pazienti precedentemente trattati: sono stati monitorati in totale 153 pazienti con emofilia B severa in studi clinici di fase 3 e in uno studio di estensione. Gli eventi avversi sono stati monitorati per un totale di 561 soggetti-anno. Il numero totale di giorni di esposizione è stato pari a 26.106, con una mediana di 165 (intervallo da 1 a 528) giorni di esposizione per soggetto.

Pazienti precedentemente non trattati: sono stati monitorati in totale 33 pazienti con emofilia B severa in un singolo studio clinico. Gli eventi avversi sono stati monitorati per un totale di 57,51 soggetti-anni. Il numero totale di giorni di esposizione è stato pari a 2.233, con una mediana di 76 (intervallo da 1 a 137) giorni di esposizione per soggetto.

La tabella 2 riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*).

Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La tabella elenca le reazioni avverse segnalate in studi clinici e identificate durante l'uso post-marketing.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate con ALPROLIX

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore IX	Comune ¹
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità Reazione anafilattica	Comune ¹ Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro Disgeusia	Comune Non comune Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Non comune
Patologie gastrointestinali	Parestesia orale Alitosi	Comune Non comune
Patologie renali e urinarie	Uropatia ostruttiva Ematuria Colica renale	Comune Non comune Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema in sede di iniezione Affaticamento Dolore in sede di infusione	Comune Non comune Non comune

¹ Frequenza basata esclusivamente sulla comparsa nello studio su pazienti precedentemente non trattati. Entrambi gli eventi, inibizione del fattore IX e ipersensibilità, si sono verificati in un singolo paziente precedentemente non trattato nello studio IV. Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante l'intero programma di studi clinici, un paziente (precedentemente non trattato) dello studio IV ha sviluppato un basso titolo di inibitori del fattore IX associato a ipersensibilità (vedere paragrafo 5.1). Nell'esperienza post-marketing, sono stati osservati sviluppo di inibitori del fattore IX e ipersensibilità (inclusa anafilassi).

Popolazione pediatrica

Si ritiene che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelle degli adulti. Per la descrizione riportata nella banca dati sulla sicurezza nei bambini, relativamente ad entità ed età, vedere paragrafo 5.1.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di ALPROLIX a dosi superiori a quelle raccomandate non sono stati valutati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore IX della coagulazione, codice ATC: B02BD04

Meccanismo d'azione

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con una massa molecolare di circa 55.000 Dalton. È un fattore della coagulazione dipendente dalla vitamina K. Il fattore IX è attivato dal fattore XIa nella via intrinseca della coagulazione e dal complesso fattore VII/fattore tissutale nella via estrinseca. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. A sua volta, la trombina converte il fibrinogeno in fibrina, con conseguente formazione di un coagulo.

L'emofilia B è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, dovuta a livelli ridotti di fattore IX e caratterizzata da emorragie nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanee che successive a trauma accidentale o chirurgico. La terapia sostitutiva consente di innalzare il livello plasmatico di fattore IX e quindi di correggere temporaneamente la carenza di tale fattore e la diatesi emorragica.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) è una proteina di fusione interamente ricombinante a lunga durata d'azione, costituita dal fattore IX della coagulazione umano unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana e prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante.

La regione Fc dell'immunoglobulina G1 umana si lega con il recettore neonatale dell'Fc. Tale recettore è espresso per tutta la vita e fa parte di un meccanismo naturale che protegge le immunoglobuline dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico: da ciò deriva la loro lunga emivita plasmatica.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ALPROLIX sono state valutate in due studi *pivotali* internazionali, in aperto, su pazienti precedentemente trattati: uno studio di fase 3 in adulti e adolescenti, denominato studio I, e uno studio pediatrico di fase 3, denominato studio II (vedere Popolazione pediatrica). La sicurezza e l'efficacia di ALPROLIX sono state valutate anche in pazienti precedentemente non trattati affetti da emofilia B severa (studio IV), vedere Popolazione pediatrica.

Nello studio I è stata confrontata l'efficacia di due regimi di trattamento in profilassi (intervallo settimanale fisso con dosi di 50 UI/kg e intervallo personalizzato con 100 UI/kg inizialmente ogni 10 giorni) con quella del trattamento al bisogno. Nello studio è stato arruolato un totale di 123 pazienti di sesso maschile precedentemente trattati (di età compresa tra 12 e 71 anni) affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX $\leq 2\%$). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con ALPROLIX e sono stati seguiti per un massimo di 77 settimane.

Dei 123 soggetti che hanno completato lo studio I, 93 sono stati arruolati nello studio III (studio di estensione), con un follow-up totale mediano di 6,5 anni.

Si noti che i tassi annualizzati di sanguinamento (*Annualised Bleeding Rates*, ABR) di differenti concentrati di fattori della coagulazione e differenti studi clinici non sono paragonabili.

Profilassi con intervallo settimanale fisso e intervallo personalizzato

La dose settimanale mediana per i soggetti nel braccio con intervallo settimanale fisso è stata di 45,17 UI/kg (intervallo interquartile (*interquartile range*, IQR) 38,1-53,7) nello studio I. I corrispondenti ABR mediani nei soggetti valutabili ai fini dell'efficacia sono stati 2,95 (IQR: 1,01-4,35) e sono rimasti

simili durante lo studio III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)). I soggetti presentavano una mediana di 0,38 (IQR: 0,00-1,43) emorragie articolari spontanee nello studio III.

Per i soggetti nel braccio con intervallo personalizzato, l'intervallo di dosaggio mediano è stato pari a 12,53 giorni (IQR: 10,4-13,4) nello studio I. I corrispondenti ABR mediani sono stati pari a 1,38 (IQR: 0,00-3,43) e sono rimasti simili durante lo studio III (1,85 (IQR: 0,76-4,0)).

Gli intervalli di dosaggio e il consumo del fattore sono rimasti simili nello studio III (studio di estensione) rispetto allo studio I per entrambi i regimi di profilassi.

Nessun episodio emorragico si è verificato nel 42% dei soggetti in regime di profilassi personalizzata e nel 23,0% dei soggetti in regime di profilassi settimanale. Nei soggetti in regime di profilassi con intervallo personalizzato è stata osservata una percentuale minore di soggetti con ≥ 1 articolazione target al basale in confronto ai soggetti in regime di profilassi settimanale (rispettivamente 27,6% e 57,1%).

Trattamento degli episodi emorragici

Dei 636 episodi emorragici osservati nello studio I, il 90,4% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 97,3% è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 46,07 UI/kg (IQR: 32,86-57,03). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 51,47 UI/kg (IQR 35,21-61,73) nel braccio di profilassi settimanale, 49,62 UI/kg (IQR: 35,71-94,82) nel braccio di profilassi con intervallo personalizzato e 46,58 UI/kg (IQR: 33,33-59,41) nel braccio con trattamento al bisogno.

Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica)

Un totale di 35 interventi di chirurgia maggiore è stato effettuato e valutato in 22 soggetti (21 adulti e adolescenti e 1 paziente pediatrico <12 anni d'età) arruolati nello studio I e nello studio III. Dei 35 interventi di chirurgia maggiore, 28 interventi (80,0%) hanno richiesto una singola dose preoperatoria per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento. La dose mediana per iniezione per il mantenimento dell'emostasi durante l'intervento è stata pari a 94,7 UI/kg (intervallo: 49-152 UI/kg). La dose totale il giorno dell'intervento era compresa tra 49 e 341 UI/kg e la dose totale nel periodo perioperatorio di 14 giorni era compresa tra 60 e 1.947 UI/kg.

La risposta emostatica è stata giudicata eccellente o buona nel 100% degli interventi di chirurgia maggiore.

Popolazione pediatrica

Nello studio II è stato arruolato un totale di 30 pazienti pediatrici di sesso maschile precedentemente trattati, affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX $\leq 2\%$). I pazienti avevano meno di 12 anni d'età (15 avevano meno di 6 anni e 15 avevano un'età compresa tra 6 e <12 anni). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con ALPROLIX e sono stati seguiti per un massimo di 52 settimane.

Tutti e 30 i pazienti sono stati trattati con ALPROLIX con un regime di profilassi a una dose iniziale di 50-60 UI/kg ogni 7 giorni, con aggiustamenti della dose fino a un massimo di 100 UI/kg e intervallo di dosaggio da un minimo di una volta alla settimana a un massimo di due volte alla settimana. Dei 30 pazienti che hanno completato lo studio II, 27 sono stati arruolati nello studio III (studio di estensione). Il tempo mediano di permanenza negli studi II+III è stato pari a 2,88 anni e il numero mediano di giorni di esposizione è stato pari a 166.

Nello studio IV sono stati arruolati 33 pazienti pediatrici precedentemente non trattati affetti da emofilia B severa (attività endogena di FIX $\leq 2\%$). L'età mediana all'arruolamento era 0,6 anni (intervallo da 0,08 a 2 anni); il 78,8% dei soggetti aveva meno di 1 anno. Il numero mediano complessivo di settimane di

trattamento con ALPROLIX è stato 83,01 (intervallo da 6,7 a 226,7 settimane) e il numero mediano complessivo di giorni di esposizione è stato pari a 76 giorni (intervallo da 1 a 137 giorni).

Profilassi con regime personalizzato

Nello studio II, la dose settimanale mediana di ALPROLIX è stata di 59,40 UI/kg (intervallo interquartile 52,95-64,78 UI/kg) per i soggetti di età <6 anni e 57,78 UI/kg (intervallo interquartile 51,67-65,01 UI/kg) per i soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni. L'intervallo di dosaggio complessivo mediano è stato pari a 6,99 giorni (intervallo interquartile 6,94-7,03), senza differenze in termini di intervallo di dosaggio mediano tra le coorti d'età. Ad eccezione di un paziente per il quale l'ultima dose prescritta è stata di 100 UI/kg ogni 5 giorni, negli altri 29 pazienti l'ultima dose prescritta ammontava a un massimo di 70 UI/kg ogni 7 giorni. Il 33% dei soggetti pediatrici non ha manifestato alcun episodio emorragico. Gli intervalli di dosaggio e il consumo del fattore sono rimasti simili nello studio III rispetto allo studio II.

I tassi annualizzati mediani di sanguinamenti nei soggetti di età <12 anni valutabili ai fini dell'efficacia erano di 1,97 (intervallo interquartile 0,00-3,13) nello studio II e sono rimasti simili durante lo studio III (studio di estensione).

Nei pazienti precedentemente non trattati (studio IV), la dose settimanale mediana di ALPROLIX è stata di 57,96 UI/kg (intervallo interquartile 52,45-65,06 UI/kg) e l'intervallo di dosaggio mediano è stato pari a 7 giorni (intervallo interquartile 6,95-7,12 giorni). Gli intervalli di dosaggio e il consumo del fattore sono rimasti simili nello studio IV rispetto agli studi II e III. Tra i pazienti precedentemente non trattati sottoposti a profilassi, 8 (28,6%) soggetti non hanno manifestato episodi emorragici. L'ABR mediano complessivo nei soggetti in regime di profilassi è stato 1,24 (intervallo interquartile 0,0-2,49).

Trattamento degli episodi emorragici

Dei 60 eventi emorragici osservati nello studio II, il 75% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 91,7% degli episodi emorragici è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 63,51 UI/kg (intervallo interquartile 48,92-99,44). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 68,22 UI/kg (intervallo interquartile 50,89-126,19).

Dei 58 eventi emorragici osservati in pazienti precedentemente non trattati sottoposti a profilassi nello studio IV, l'87,9% è stato controllato con un'unica iniezione e complessivamente il 96,6% degli episodi emorragici è stato controllato con due iniezioni o meno. La dose mediana per iniezione per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 71,92 UI/kg (intervallo interquartile 52,45-100,81 UI/kg). La dose mediana complessiva per il trattamento di un episodio emorragico è stata di 78,74 UI/kg (intervallo interquartile 53,57-104,90 UI/kg).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ALPROLIX sono stati condotti in pazienti con emofilia B severa precedentemente trattati. I dati presentati in questo paragrafo sono stati ottenuti mediante test di coagulazione "one-stage" con un reagente aPTT a base di silice calibrato con gli standard plasmatici di fattore IX.

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate in 22 soggetti (≥ 19 anni) che ricevevano ALPROLIX (rFIXFc). Dopo un periodo di sospensione di almeno 120 ore (5 giorni), i soggetti hanno ricevuto una dose singola di 50 UI/kg. I campioni per gli studi di farmacocinetica sono stati prelevati prima della somministrazione della dose e, successivamente, in 11 determinati momenti, fino a 240 ore (10 giorni) dopo la somministrazione. I parametri farmacocinetici dell'analisi non compartimentale dopo una dose di 50 UI/kg di ALPROLIX sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici di ALPROLIX (dose da 50 UI/kg)

Parametri farmacocinetici ¹	ALPROLIX (IC 95%)
	N=22
Recupero incrementale (UI/dL per UI/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/Dose (UI*h/dL per UI/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (UI/dL)	46,10 (38,56-55,11)
CL (mL/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (h)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (h) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (h) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (h)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (mL/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Tempo al 1% (giorni) ²	11,22 (10,20-12,35)

¹ I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (IC 95%)

² Parametri farmacocinetici ottenuti dall'analisi compartimentale

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; C_{max} = attività massima; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) riferita al tempo di attività del FIX; t_{1/2} = emivita terminale; t_{1/2α} = emivita di distribuzione; t_{1/2β} = emivita di eliminazione; CL = clearance; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*).

L'emivita di eliminazione (82 ore) è influenzata dalla regione Fc e in modelli animali è stato dimostrato che ciò è mediato dalle vie di riciclo del recettore Fc neonatale.

È stato sviluppato un modello farmacocinetico di popolazione basato sui dati dell'attività del FIX di 161 soggetti di tutte le età (2-76 anni) con peso compreso tra 12,5 kg e 186,7 kg in tre studi clinici (12 soggetti di uno studio di fase 1/2a, 123 soggetti dello studio I e 26 soggetti dello studio II). La CL stimata in un adulto tipico di 70 kg è di 2,30 dL/h e il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 194,8 dL. La media osservata (DS) del profilo attività-tempo dopo una singola dose di ALPROLIX in pazienti con emofilia B severa è riportato di seguito (vedere tabella 4).

Tabella 4: Media (DS) dell'attività del FIX [UI/dL] osservata dopo una singola dose di ALPROLIX¹ (rFIXFc) in pazienti di età ≥12 anni

Dose (UI/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 Vedere paragrafo 4.2; ND: non disponibile

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di ALPROLIX sono stati determinati per gli adolescenti nello studio I (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte a tempi diversi fino a 336 ore (14 giorni) *post-dose*) e per i bambini nello studio II (il prelievo dei campioni per gli studi di farmacocinetica è stato effettuato prima della somministrazione e le valutazioni sono state condotte in 7 tempi fino a 168 ore (7 giorni) *post-dose*). La tabella 5 riporta i parametri farmacocinetici calcolati a partire dai dati pediatrici di 35 soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Tabella 5: Confronto dei parametri PK di ALPROLIX (rFIXFc) per fascia d'età

Parametri PK ¹	Studio II		Studio I
	<6 anni (2, 4)	Da 6 a <12 anni (6, 10)	Da 12 a <18 anni (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
RI (UI/dL per UI/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/Dose (UI*h/dL per UI/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (h)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (mL/h/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V _{ss} (mL/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹ I parametri PK ottenuti nell'analisi non compartimentale sono presentati come media geometrica (IC 95%)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; RI = recupero incrementale; AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) riferita al tempo di attività del FIX; t_{1/2} = emivita terminale; MRT = tempo medio di permanenza (*mean residence time*); CL = *clearance*; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base del test di trombogenicità nel coniglio (modello di stasi secondo Wessler) e di studi di tossicità a dosi ripetute (comprendenti la valutazione della tossicità locale, degli organi riproduttivi maschili e dei parametri elettrocardiografici) nel ratto e nella scimmia. Non sono stati condotti studi di genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione o dello sviluppo embriofetale. In uno studio di trasferimento placentare è stato evidenziato che, nel topo, eptrenonacog alfa (rFIXFc) attraversa la placenta in piccola quantità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Istidina

Mannitolo

Polisorbato 20

Sodio idrossido (per regolare il pH)

Acido cloridrico (per regolare il pH)

Solvente

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Dal momento che il trattamento può essere inefficace se il fattore IX della coagulazione viene adsorbito dalle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione, deve essere utilizzato solo il set per infusione fornito.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni

Nel periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. La data di prelevamento del medicinale dal frigorifero deve essere annotata sulla scatola. Dopo essere stato conservato a temperatura ambiente, il medicinale non deve essere posto nuovamente in frigorifero. Il medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza stampata sul flaconcino e comunque non oltre sei mesi da quando la scatola è stata prelevata dal frigorifero.

Dopo la ricostituzione

È stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica è per 6 ore quando il medicinale è conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Il medicinale non utilizzato entro 6 ore deve essere eliminato. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. Proteggere il medicinale dalla luce solare diretta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione

Ogni confezione contiene:

- polvere in un flaconcino in vetro di tipo I, con tappo in gomma clorobutilica
- 5 mL di solvente in una siringa preimpilata in vetro di tipo I, con tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica
- stantuffo
- un adattatore sterile per il flaconcino, per la ricostituzione
- un set per infusione sterile
- tampone(i) imbevuti di alcol

- cerotto(i)
- garza(e).

Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere per preparazioni iniettabili contenuta nel flaconcino deve essere ricostituita con il solvente fornito (soluzione di sodio cloruro) nella siringa preriempita, utilizzando per la ricostituzione l'adattatore sterile per il flaconcino.

Il flaconcino deve essere ruotato leggermente fino a completa dissoluzione della polvere.

La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente e incolore. Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particelle e cambiamento del colore. Le soluzioni torbide o contenenti depositi non devono essere utilizzate.

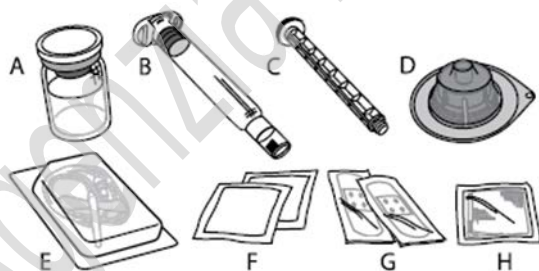
Il medicinale è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

La procedura riportata di seguito descrive la preparazione e la somministrazione di ALPROLIX.

ALPROLIX è somministrato tramite iniezione endovenosa (e.v.) dopo aver sciolto la polvere contenuta nel flaconcino nel solvente fornito nella siringa preriempita. La confezione di ALPROLIX contiene:



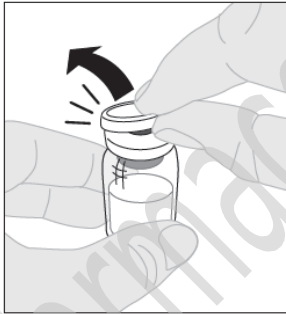
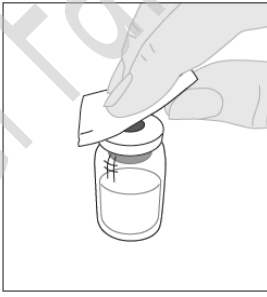
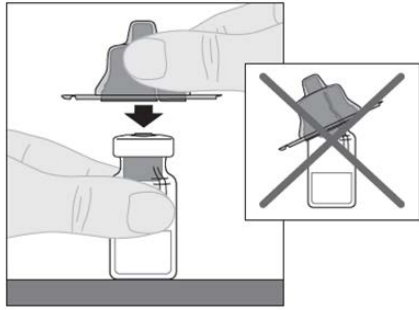
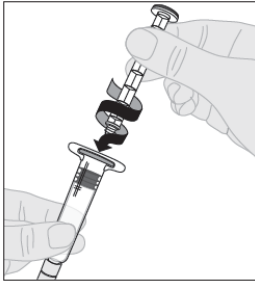
- A) 1 Flaconcino di polvere
- B) 1 Siringa preriempita con 5 ml di solvente
- C) 1 Stantuffo
- D) 1 Adattatore per il flaconcino
- E) 1 Set per infusione
- F) 2 Tamponi imbevuti d'alcol
- G) 2 Cerotti
- H) 1 Garza

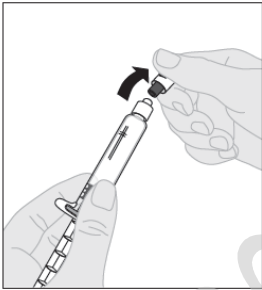

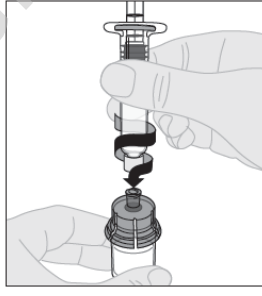
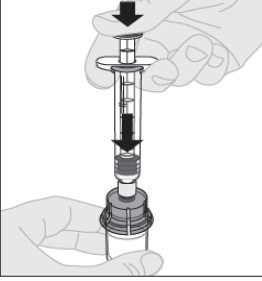
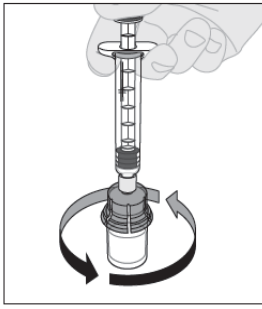
ALPROLIX non deve essere miscelato con altre soluzioni iniettabili o per infusione.

Lavarsi le mani prima di aprire la confezione.

Preparazione:

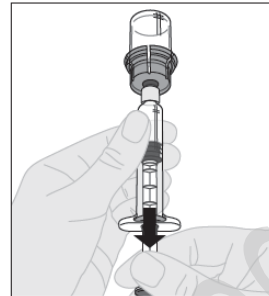
1. Controllare il nome e il dosaggio riportati sulla confezione e assicurarsi che questa contenga il medicinale giusto. Controllare la data di scadenza sulla scatola di ALPROLIX. Non usare se il medicinale è scaduto.

2.	Se ALPROLIX è stato conservato in frigorifero, attendere che il flaconcino di ALPROLIX (A) e la siringa con il solvente (B) raggiungano la temperatura ambiente prima dell'uso. Non usare fonti di calore esterne.	
3.	Appoggiare il flaconcino su una superficie piana pulita. Rimuovere la capsula di chiusura a strappo in plastica dal flaconcino.	
4.	Pulire la parte superiore del flaconcino con uno dei tamponi imbevuti d'alcol (F) forniti con la confezione e lasciarla asciugare all'aria. Una volta che è stata pulita, non toccare la parte superiore del flaconcino e non farla entrare in contatto con altri oggetti.	
5.	Aprire il coperchio protettivo di carta dell'adattatore per il flaconcino in plastica trasparente (D). Non togliere l'adattatore dalla sua capsula di chiusura protettiva. Non toccare l'interno della confezione dell'adattatore per il flaconcino.	
6.	Appoggiare il flaconcino su una superficie piana. Afferrare l'adattatore per il flaconcino con la sua capsula di chiusura protettiva e posizionarlo perpendicolarmente sopra il flaconcino. Premere con decisione verso il basso fino a far scattare in posizione l'adattatore sulla parte superiore del flaconcino, con la punta che perfora il tappo del flaconcino.	
7.	Inserire lo stantuffo nella siringa (C). Ruotare con decisione lo stantuffo in senso orario fino a che non si trovi fissato saldamente nella siringa.	

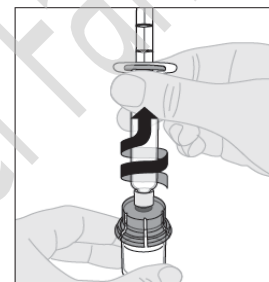
<p>8. Rompere la capsula di chiusura antimanomissione, in plastica bianca, della siringa contenente il solvente piegando la capsula di chiusura, dove perforata, fino a romperla. Mettere da parte la capsula di chiusura appoggiandola su una superficie piana con la parte superiore rivolta verso il basso. Non toccare l'interno della capsula di chiusura o la punta della siringa.</p>	
<p>9. Togliere la capsula di chiusura protettiva dall'adattatore per il flaconcino ed eliminarla.</p>	
<p>10. Per collegare la siringa contenente il solvente all'adattatore per il flaconcino, inserire la punta della siringa nell'adattatore. Premere con decisione e ruotare la siringa in senso orario fino a fissarla saldamente.</p>	
<p>11. Premere lentamente lo stantuffo per immettere tutto il solvente nel flaconcino di ALPROLIX.</p>	
<p>12. Con la siringa ancora collegata all'adattatore e continuando a premere lo stantuffo, ruotare leggermente il flaconcino fino a sciogliere la polvere. Non agitare.</p>	
<p>13. La soluzione finale deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente (lattiginosa) e incolore. Non usare la soluzione se è torbida o contiene particelle visibili.</p>	

14. Capovolgere il flaconcino continuando a premere lo stantuffo della siringa fino in fondo. Tirare indietro lentamente lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione nella siringa attraverso l'adattatore per il flaconcino.

Nota: se usa più di un flaconcino di ALPROLIX per iniezione, ogni flaconcino deve essere preparato separatamente in base alle istruzioni (punti 1-13) e la siringa contenente il solvente deve essere rimossa, lasciando l'adattatore per il flaconcino al suo posto. Per aspirare il contenuto dai singoli flaconcini dopo la preparazione, si può utilizzare un'unica siringa grande con attacco di tipo luer lock (a vite).



15. Staccare la siringa dall'adattatore per il flaconcino tirando leggermente il flaconcino e ruotandolo in senso antiorario.



16. Eliminare il flaconcino e l'adattatore.

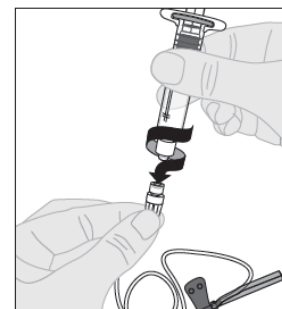
Nota: se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, la siringa deve essere richiusa con attenzione con la sua capsula di chiusura. Non toccare la punta della siringa o l'interno della capsula di chiusura.

Dopo la preparazione, ALPROLIX può essere conservato a temperatura ambiente prima della somministrazione per un massimo di 6 ore. Una volta trascorso questo tempo dalla preparazione, ALPROLIX deve essere eliminato. Proteggere dalla luce solare diretta.

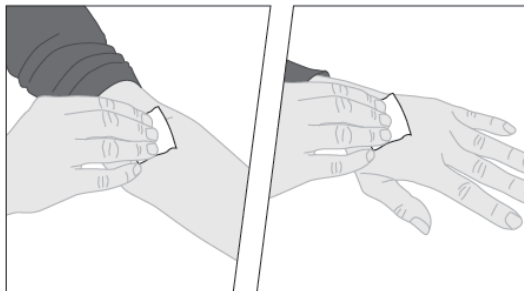
Somministrazione (iniezione endovenosa):

ALPROLIX deve essere somministrato con il set per infusione (E) fornito con la confezione.

1. Aprire la confezione del set per infusione e rimuovere la capsula di chiusura all'estremità del tubicino. Collegare la siringa contenente la soluzione preparata di ALPROLIX con l'estremità del tubicino del set per infusione ruotando in senso orario.



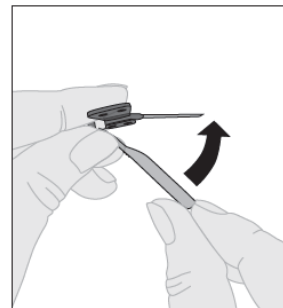
2. Se necessario, applicare un laccio emostatico e pulire la sede di iniezione strofinando bene la pelle con l'altro tampone imbevuto d'alcol incluso nella confezione.



3. Rimuovere l'aria eventualmente presente nel tubicino del set per infusione premendo lentamente lo stantuffo fino a che la soluzione non abbia raggiunto l'ago del set per infusione. Non spingere la soluzione nell'ago. Togliere dall'ago il cappuccio protettivo in plastica trasparente.

4. Inserire l'ago del set per infusione in una vena, secondo le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere, e togliere il laccio emostatico. Se si preferisce, uno dei cerotti (G) forniti con la confezione può essere utilizzato per fissare le alette in plastica dell'ago nella sede di iniezione. Il medicinale preparato deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. Per un trattamento più confortevole, il medico può modificare la velocità raccomandata di iniezione.

5. Dopo aver completato l'iniezione e aver rimosso l'ago, coprire l'ago con il cappuccio protettivo, chiudendolo fino allo scatto.



6. Smaltire in condizioni di sicurezza l'ago usato, gli eventuali residui della soluzione, la siringa e il flaconcino vuoto in un apposito contenitore per rifiuti sanitari, perché questi materiali possono arrecare danni a terzi se non vengono smaltiti correttamente. Non riutilizzare il materiale usato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

EU/1/16/1098/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco